

Aus der Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

**Häufigkeit und Verlauf proximaler MCA- und T-Gabel-Verschlüsse - Können
Schlaganfallpatienten mit mildem neurologischen Defizit von einer therapeutischen
Intervention profitieren?**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
(Dr. med.) der medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2018*

vorgelegt von: Susan Friederike Koller
geboren am 12.05.1992 in Tuttlingen

Es scheint immer unmöglich, bis es vollbracht ist.

-Nelson Mandela

Inhalt

1. Zusammenfassung.....	1
2. Abstract.....	3
3. Einleitung.....	5
3.1. Definition	5
3.2. Epidemiologie	6
3.3. Ätiologie.....	7
3.4. Pathophysiologie	9
3.5. Die arterielle Blutversorgung des Gehirns	11
3.5.1. Symptomatik des Schlaganfalls im vorderen Stromgebiet	13
3.5.1.1. A. carotis interna (ICA)	13
3.5.1.2. A. cerebri media (MCA).....	13
3.5.1.3. A. cerebri anterior (ACA).....	14
3.6. Therapie des ischämischen Schlaganfalls	15
3.6.1. Notfallmaßnahmen	15
3.6.2. Basistherapie	16
3.6.2.1. Oxygenierung.....	16
3.6.2.2. Blutdruck.....	17
3.6.2.3. Blutzucker	17
3.6.2.4. Körpertemperatur	18
3.6.2.5. Flüssigkeitshaushalt und Elektrolyte	18
3.6.2.6. Prophylaxe	18
3.6.3. Spezifische Behandlung/Rekanalisation	18
3.6.3.1. Systemische Thrombolyse	19
3.6.3.2. Weitere Therapieansätze	23
3.6.3.3. Mechanische Thrombektomie.....	23
3.6.4. Frühe Sekundärprävention	25
3.6.5. Vorbeugung und Verhinderung von Komplikationen.....	26
3.6.6. Rehabilitation	28
3.7. Fragestellung	29
4. Methoden	31
4.1. Schweregrad der Erkrankung und Beurteilung des klinischen Verlaufs.....	31

4.1.1.	NIHSS	31
4.1.2.	Modifizierte Rankin – Skala	34
4.1.3.	Apparative Diagnostik - radiologische Verfahren	35
4.1.3.1.	Kranielle Computertomographie	35
4.1.3.2.	Magnetresonanztomographie	36
5.	Methodik	37
5.1.	Patienten	37
5.2.	Aufbau der Studie	37
5.3.	Statistische Auswertung	39
6.	Ergebnisse	40
6.1.	Probleme bei der Datenerhebung	40
6.2.	Einteilung der zu untersuchenden Gruppe	40
6.2.1.	Unterteilung nach Verschlusslokalisation	40
6.3.	Demographische Daten	41
6.4.	Ätiologie	41
6.5.	Schweregrad bei Aufnahme	42
6.5.1.	Gemessen am NIHS-Score	42
6.5.2.	Gemessen am mRS	43
6.6.	Medizinische Vorgeschichte	44
6.7.	Therapeutische Intervention	46
6.7.1.	Therapeutische Intervention in Abhängigkeit von der Lokalisation des Verschlusses	47
6.7.1.1.	M1-Verschluss:	47
6.7.1.2.	M2-Verschluss	47
6.7.1.3.	M3-Verschluss	48
6.7.1.4.	T-Gabel	48
6.7.1.5.	Andere	49
6.8.	Verschlechterungen	50
6.8.1.	Anzahl der Verschlechterungen in Abhängigkeit von der Lokalisation	50
6.8.2.	Zeitpunkt der Verschlechterung	51
6.8.3.	Behandlung der Patienten mit sekundärer Verschlechterung	51

6.8.4. Behandlung der Patienten mit proximalem Verschluss + sekundärer Verschlechterung + NIHSS > 4	52
6.8.5. Behandlung der Patienten mit proximalem Verschluss + sekundärer Verschlechterung + NIHSS ≤ 4 Punkte	53
6.8.6. Behandlung der Patienten ohne sekundäre Verschlechterung mit einem initialen NIHSS-Wert ≤ 4 Punkten	53
6.8.7. Behandlungsbeginn bei Patienten mit sekundärer Verschlechterung + NIHSS ≤ 4	54
6.8.8. Dauer bis Therapiebeginn bei Patienten ohne sekundäre Verschlechterung + NIHSS ≤ 4 Punkte	55
6.9. Klinischer Zustand der Patienten bei Entlassung anhand NIHSS und mRS	56
6.10. Dauer des Aufenthalts	59
6.11. Letalität	60
6.12. Exemplarische Fälle	61
6.12.1. Fall 1	61
6.12.2. Fall 2	62
7. Diskussion	63
7.1. Zusammensetzung des Patientenkollektivs	63
7.2. Schweregrad bei Aufnahme	64
7.3. Medizinische Vorgeschichte	65
7.4. Therapeutische Intervention	66
7.5. Sekundäre Verschlechterung	67
7.6. Zeitpunkt der Verschlechterung	68
7.7. Behandlung der Patienten mit sekundärer Verschlechterung	68
7.8. Veränderung des klinischen Zustands der Patienten während des Aufenthalts (NIHSS ≤ 4 Punkte)	70
7.9. Fazit	73
8. Tabellenverzeichnis	74
9. Abbildungsverzeichnis	75
10. Abkürzungsverzeichnis	76
11. Literaturverzeichnis	78
12. Danksagung	85

1. Zusammenfassung

Weltweit erleiden jährlich über 15 Millionen Menschen einen Schlaganfall. Er ist eine der am häufigsten zu Behinderung und Tod führenden Erkrankungen. Um die möglichen resultierenden Beeinträchtigungen durch Behinderungen möglichst gering zu halten, ist zum einen der Faktor Zeit und zum anderen, die richtige Therapie entscheidend. Lange war die einzige zugelassene Therapie die systemische Thrombolyse mittels rekombinanter Gewebsplasminogen-Aktivator (rt-PA). Im Jahre 2015 konnte jedoch in großen randomisierten Studien auch die Effektivität der mechanischen Thrombektomie bewiesen werden.

Diese großen Studien, die den Nutzen einer mechanischen Rekanalisation bei nachgewiesenem proximalen Gefäßverschluss belegten, bezogen sich auf ein Patientenkollektiv, das im Median eine relativ ausgeprägte Klinik aufwies (National Institute of Health Stroke Skala (NIHSS) im Median 13-18 Punkte). Unter den Patienten, die sich mit einer sehr gering ausgeprägten Klinik präsentieren, konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass ein nicht zu vernachlässigender Anteil dieser Patienten in der Bildgebung der Gefäße ebenfalls einen proximalen Gefäßverschluss aufwies. Dieser Patientengruppe soll sich nun in dieser Arbeit gewidmet werden, denn in einzelnen vorangegangenen Fallstudien wurde beobachtet, dass es bei Patienten, die initial mit einer sehr milden Klinik vorstellig wurden, es im Verlauf zu einer sekundären Verschlechterung kam und der Betroffene möglicherweise das Krankenhaus in einem schlechteren Zustand und mit stärkerer körperlichen Beeinträchtigung verließ. [27,33,70]

In einigen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass bei einer großen Anzahl an Schlaganfallpatienten mit einer schwach ausgeprägten Klinik dennoch ein Verschluss in einem proximalen Gefäß nachgewiesen werden konnte. [66]

Die Heterogenität dieses Patientenkollektivs gestattet es bisher nicht, einen eindeutigen Therapieansatz zu formulieren. Diese Arbeit untersucht, ob es sinnvoll ist, Patienten mit einem initial niedrigen NIH-Score oder einer klinisch frühen, schnellen Besserung bei einem proximalen Verschluss der T-Gabel, des M1- oder M2-Segments, einer i.v.-Thrombolyse gefolgt von einer mechanischen Rekanalisation zu unterziehen.

Hierfür erfolgte die Auswertung von 1046 Patienten die im Zeitraum von Januar 2012 bis September 2014 einen Mediainfarkt erlitten. Zur Beurteilung des klinischen Outcomes verwendeten wir die modifizierte Rankin Scale (mRS) und die NIHSS. Schwerpunkt dieser Arbeit

sind die Patienten, die initial eine geringe Klinik ($\text{NIHSS} \leq 4$ Punkte), sowie einen Gefäßverschluss im Bereich des M1-, M2-Segments oder im T-Gabelbereich aufwiesen. Es erfolgte die Auswertung der therapeutischen Intervention, sowie der klinische Verlauf mittels NIHSS und mRS. Unter jenen Patienten mit initial gering ausgeprägter Klinik und proximalem Verschluss kam es bei 13 der insgesamt 56 Patienten, also 23% zu einer sekundären Verschlechterung. Das therapeutische Vorgehen gestaltete sich bei dieser Patientengruppe verschieden. Von alleiniger Sekundärprävention, intravenöser Lyse, mechanischer Thrombektomie bis zur Kombination aus intravenöser Lyse und mechanischer Thrombektomie. Aufgrund der insgesamt kleinen Fallzahl dieser Gruppe ist auf der alleinigen Grundlage unserer Daten keine eindeutige Aussage über die optimale Therapie möglich. In Zusammenschau mit den großen, publizierten Rekanalisationsstudien, würde man heute bei M1- und T-Gabelverschlüssen auch bei initial geringer Klinik eher zu einer mechanischen Rekanalisation raten.

2. Abstract

Frequency and development of proximal MCA- and Carotis-T-occlusions – Can stroke patients with low neurological deficits benefit of a therapeutic intervention?

Every year worldwide over 15 million people suffer a stroke. It is the most common disease leading to disabilities and death. In order to keep any possible negative impact as low as possible the parameter time and the choice of the correct therapy are crucial factors. For a long time the only approved therapy was the systematic thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). In the year 2015 large randomized studies have also proven the effectiveness of thrombectomy.

These large studies verified the benefit of a mechanical recanalization for documented proximal vascular obliteration. The median of the patient collective had severe neurological deficits (Median of National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) 13 to 18). Furthermore a variety of studies showed that a measurable group of patients presenting extremely low disease symptoms also had a proximal vessel occlusion as evidenced by vascular imaging. This research paper will focus on this particular group of patients. Previous studies have shown that patients with initially very low level of neurological deficits over time a secondary deterioration and the patient left the hospital under worse condition and a heavier physical impairment.

In a selection of studies it has already been demonstrated that a large amount of stroke patients with a low level of neurological symptoms still had an obliteration in a proximal vessel.

However, a clear approach to therapy cannot be drawn due to the heterogeneity of the patient collective. This paper evaluates if it is advisable to treat patients showing either an initially low NIH-Score or a clinically early, fast improvement under proximal occlusion of the Carotis-T, M1- or M2-segment, with thrombolysis followed by a mechanical recanalization. For the study 1046 patients who have suffered a media infarction between January 2012 and September 2014 have been analyzed. For the evaluation of the clinical outcome the modified Rankin Scale (mRS) as well as the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) has been used. The research paper focuses on patients showing, in addition to initially low disease symptoms ($\text{NIHSS} \leq 4$), also a vascular obliteration of the M1-, M2- segment or the Carotis-T. The chosen method for the analysis of the therapeutic intervention and the clinical progress was NISS and mRS. Among these patients presenting low neurological deficits and large vessel occlusion in 13 out of 56 cases (23%) there

was a secondary deterioration. The therapeutic intervention included solitary secondary prevention, intravenous lysis, mechanical thrombectomy as well as the combination of intravenous lysis and mechanical thrombectomy. Due to the small number of cases in this group it is not possible to make a clear statement just based on our data. However, in synopsis with the published big recanalization studies, oligo-symptomatic patients with a large vessel occlusion should receive a mechanical thrombectomy.

3. Einleitung

3.1. Definition

Ein Schlaganfall zeigt sich typischerweise als akutes fokal-neurologisches Defizit mit unterschiedlicher Ausprägung. Schlaganfälle haben eine vaskuläre Ursache, es kann entweder durch Mikro- oder Makroembolisationen aus Gefäßpathologien der zerebralen Strombahn oder Embolien aus dem Herzen dazu kommen. Man unterscheidet hierbei zerebrale Ischämien (85%), die durch eine verminderte Blutversorgung des entsprechenden Gehirnareals verursacht werden und hämorrhagische Infarkte (15%), bei denen es zu Blutungen ins Gehirn (ICB) beziehungsweise in andere intrakranielle Kompartimente kommt. Eine eindeutige Differenzierung ist nur mittels apparativer Diagnostik möglich, weshalb eine notfallmäßige Bildgebung unbedingt erforderlich ist. Nach der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie soll diese innerhalb von 25 Minuten nach dem Eintreffen ins Krankenhaus erfolgen. [21] Die schnelle Diagnostik begründet sich darin, dass unterschiedliche Ursachen eines Schlaganfalls auch zu einer unterschiedlichen, differenzierten Therapie führen. [78]

Differentialdiagnostisch muss immer auch eine transiente ischämische Attacke (TIA) abgegrenzt werden. Die ursprüngliche Definition einer TIA ergibt sich vor allem durch den zeitlichen Rahmen der Rückbildung des fokal neurologischen Defizits innerhalb von 24h. Innerhalb dieses Zeitfensters kommt es zur Rückbildung der fokal neurologischen Defizite. Aufgrund der moderneren Bildgebung ist die Definition der TIA in Veränderung. Aktuell spricht man dann von einer TIA, wenn Patienten in der MR bei Diffusionswichtung keine nachweisbaren Läsionen aufweisen und die Symptome weniger als eine Stunde anhalten. [29,35] Da eine TIA aber auch als Schlaganfall anzusehen ist, ist eine identische Diagnostik und Rezidivprophylaxe angezeigt. [23] Aber auch sogenannte "stroke mimics" müssen vom Schlaganfall abgegrenzt werden. Diese machen circa 10-14% aus [11] und beinhalten zum Beispiel komplizierte Migräneanfälle, epileptische Anfälle mit Todd'scher Parese, Hypoglykämien, Intoxikationen, ZNS-Entzündungen und Konversionssymptome. [18]

3.2. Epidemiologie

Die Schlaganfallinzidenz beträgt in Deutschland 262.000. Damit zählt der Schlaganfall zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Dabei handelt es sich bei 196.000, also 75%, um erstmalige Ereignisse, während es sich bei den verbleibenden 25% (66.000 Patienten) um einen wiederholten Schlaganfall handelt. [45] In Deutschland stellt er nach kardialen Erkrankungen, malignen Neoplasien sowie obstruktiven Lungenerkrankungen die vierthäufigste Todesursache dar. [86] Weltweit steht der Schlaganfall nach kardialen Erkrankungen an zweiter Stelle der Todesursachen. Von einem Schlaganfall sind insbesondere ältere Menschen betroffen. Das mediane Alter bei Auftritt eines erstmaligen Schlaganfalls liegt in Europa bei 73 Jahren. [14] Über 50% der von einem Schlaganfall betroffenen Patienten sind über 75 Jahre alt. [46,54] Während die Prävalenz in der Altersgruppe zwischen 40 und 79 Jahren 2,9% beträgt, findet man insgesamt einen kontinuierlichen Prävalenzanstieg mit Zunahme des Alters. Bei Betrachtung der aufgeteilten Altersgruppen von 40-49 Jährigen und 70-79 Jährigen sieht man einen Anstieg der Prävalenz von durchschnittlich 0,9% hin zu 7,1%, wobei hier zu beobachten ist, dass Männer ein höheres Schlaganfallrisiko haben als Frauen. [14] Insgesamt wird in den nächsten Jahren durch Anstieg der Lebenserwartung und Rückgang der Geburtenraten ein demographischer Wandel zu beobachten sein. Dadurch werden Krankheiten die eine altersabhängige Inzidenz aufweisen immer mehr zunehmen, und somit auch die Schlaganfallhäufigkeit. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die Schlaganfallmortalität in Deutschland rückläufig ist. [14] Schon heute zählt der Schlaganfall als die am häufigsten zu Invalidität und Pflegebedürftigkeit führende Erkrankung. [36,55]. Betrachtet man die Kosten, so zeigen sich bereits am ersten Behandlungstag Kosten in Höhe von 18.000 Euro und über die Lebenszeit des betroffenen Patienten ergeben sich als Folgekosten über 43.000 Euro. Ein Schlaganfall hat also auch eine starke gesundheitsökonomische Auswirkung. In einer Studie werden die jährlichen Kosten in Deutschland mit 7,1 Milliarden Euro angegeben. [55] Daher ist es zum einen das Ziel, die beeinflussbaren Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Adipositas möglichst durch Präventionsmaßnahmen zu vermindern und so die Zunahme von Schlaganfällen zu verhindern. Zum anderen sollte stets durch Verbesserung der Therapiemethoden, sowie die Behandlung auf geeigneten Schlaganfallstationen, die Mortalität weiter gesenkt und das funktionelle Outcome des Patienten gebessert werden. So erwies sich laut der Stroke Unit Trialists' Collaboration von 2007 die Behandlung von Schlaganfallpatienten in "Stroke-Units" als effektiver. Es reduzierte sich die relative Mortalität, die Wahrscheinlichkeit einer resultierenden Abhängigkeit, sowie die

erforderliche pflegerische Weiterbetreuung. [3] Eine verbesserte Versorgung der Patienten führt zu einer verbesserten Lebensqualität und bringt zugleich positive Auswirkungen auf den Ressourcenverbrauch im Gesundheitssystem.

3.3. Ätiologie

Der Begriff „Schlaganfall“ umfasst akute neurologische Defizite mit unterschiedlichen vaskulären Ursachen. Dabei handelt es sich in 85% um einen ischämischen Hirninfarkt und in 15% um eine intrazerebrale Blutung. [11] Aber auch bei einem primär ischämischen Schlaganfall besteht die Möglichkeit, dass dieser sich sekundär hämorrhagisch transformiert.

Zur Diagnosestellung ist eine Bildgebung erforderlich, denn allein klinische Kriterien ermöglichen keine eindeutige Differenzierung. Anhand der Diagnose kann dann die jeweils erforderliche Therapie eingeleitet werden. Die Ätiologie spielt bei zerebralen Ischämien eine wichtige Rolle, denn sie unterscheidet sich in einigen wesentlichen Gesichtspunkten wie der Klinik, der Prognose, dem Risiko eines Rezidivs, dem therapeutischen Vorgehen und der besten Sekundärprophylaxe. Eine Hilfe zur Einteilung in fünf verschiedene ätiologische Kategorien bietet die TOAST-Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). [5] Nach operationalen Kriterien (Klinik, Bildgebung, apparative Diagnostik) werden zerebrale Ischämien unterteilt in: kardioembolische, mikroangiopathische, makroangiopathische, unklare und andere Genese.

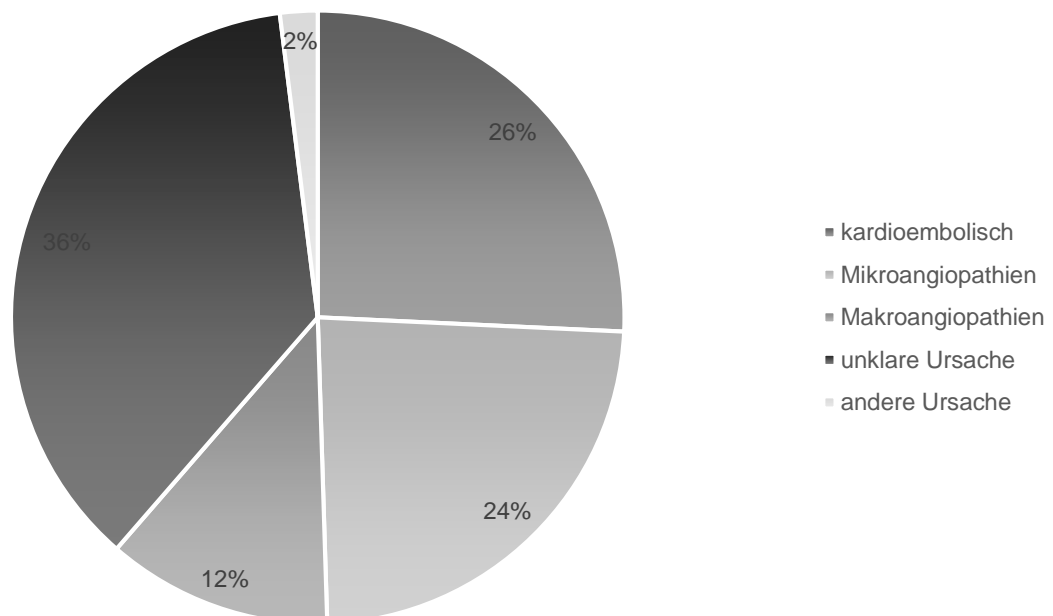


Abbildung 1: Ätiologie

Kardioembolisch:

Mit 25,6% sind kardioembolische Schlaganfälle die häufigste Ursache der ischämischen Schlaganfälle. [38] Das hiervon betroffene Patientenkollektiv ist meist über 70 Jahre alt und weist eine wesentlich höhere Mortalität als die anderen Ätiologien auf. [89] Ursächlich ist hier eine pathologische Hämodynamik des Herzens, die durch Wandbewegungsstörungen verursacht wird. Durch Sistieren oder Verlangsamen des Blutstroms kommt es zur Aktivierung des Gerinnungssystems wodurch sich kardiale Thromben bilden, die dann mit dem Blutstrom verschleppt werden und als Embolie durch Verschluss von kranialen Gefäßen zum Schlaganfall führen können.

Potenzielle Ursachen hierfür können Vorhofflimmern, Myokardinfarkte, Aneurysmen im linken Ventrikel, rheumatische Klappenerkrankungen, Myokarditiden oder auch ein persistierendes Foramen ovale sein. Hinweisend auf kardiale Emboliequellen sind Infarkte in Stromgebieten verschiedener Arterien, die durch multiple Thromben zustande kommen. Da kardio-embolisch bedingte Infarkte ein hohes Rezidivrisiko und eine hohe Mortalität aufweisen, ist eine Sekundärprävention essentiell. [11] Bewährt hat sich hierbei die orale Antikoagulation, ursprünglich erfolgte dies mittels Vitamin K-Antagonisten, in der letzte Zeit findet man hier einen vermehrten Einsatz von direkten Faktor-Xa-Antagonisten. [32]

Makroangiopathie:

Makroangiopathisch entstandene Schlaganfälle machen insgesamt etwa einen Anteil von 12% der Schlaganfälle aus. Dieser Entität von Schlaganfällen liegen arteriosklerotische Prozesse zugrunde, wodurch es zum Verschluss einer hirnersorgenden extra- oder intrakraniellen Arterie kommen kann. Wegen strömungsmechanischer Faktoren tritt diese besonders häufig an der Carotisbifurkation auf. Auch die Vertebralisabgänge, die distale A. vertebralis und mittlere A. basilaris, sind oft davon betroffen. In der proximalen A. cerebri media oder am Abgang der A. cerebri posterior kommt es jedoch eher selten zu direkt arteriosklerotischen Veränderungen. [11] Durch lokale Thrombenbildung oder auch durch eine Plaque-Ruptur in einem derart veränderten Gefäß kann es zu einer arterio-arteriellen Embolie kommen. Auch durch eine hämodynamisch relevante Stenose (meist bei Stenosen > 80%) kann es zum Erliegen der hämodynamischen Autoregulation und so zum Infarkt kommen. [41] Um zu vermeiden, dass ein solches Ereigniss erneut auftritt, sollte sekundärprophylaktisch darauf geachtet werden, dass die vaskulären

Risikofaktoren behandelt werden. Standard in der medikamentösen Therapie ist die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers. Liegen symptomatische Stenosen der Carotis-Gabel vor, stellt die Carotidgabeldesobliteration oder bei nicht operablen Patienten die stentgestützte Ballondilatation ein sicheres und effektives Behandlungsverfahren dar. [30]

Mikroangiopathie:

Etwa 20,5% aller ischämischen Schlaganfälle sind mikroangiopathisch bedingt. Die Mikroangiopathie beschreibt eine Wandveränderung der kleinen Gefäße, die durch Mikroatheroma, Lipohyalinose und fibrinoide Nekrosen gekennzeichnet ist. [41] Man findet sie vor allem in Assoziation mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Übergewicht. [89,90] Zum Infarkt kommt es dann durch den lokalen Verschluss der kleinen Gefäße durch die arteriosklerotischen Veränderungen. Hierbei handelt es sich meist um lakunäre Infarkte, die subkortikal in den Basalganglien, im Thalamus, dem Marklager oder dem Hirnstamm lokalisiert sind. Definitionsgemäß weisen die Infarkte einen Durchmesser kleiner als 15 mm auf. Eine gute Einstellung des Risikoprofils sowie eine konsequente Sekundärprophylaxe ist im weiteren Verlauf essentiell. [11]

Andere Ursachen:

Diese Kategorie beinhaltet alle anderen definierbaren Ursachen wie zum Beispiel Gerinnungsstörungen, Dissektionen, Vasculitiden oder im Rahmen von Interventionen herbeigeführte Gefäßschädigungen beispielsweise durch Embolisationen im Rahmen interventioneller/operativer Gefäßbehandlungen (Lösen von Plaques bei Draht/Kathetermanipulationen im zentralen Aortenbereich).

Unklare Ursachen:

Liegt keine der oben genannten Ursachen vor, kommen mehrere konkurrierende Ursachen in Frage oder ist die Ätiologie unklar, wird dies als unklare Ursache eingeordnet und auch als kryptogener Infarkt bezeichnet.

3.4. Pathophysiologie

Beim gesunden Gehirn wird die Durchblutung des Gehirns blutdruckabhängig, bei Werten zwischen 50-150mmHg, durch Autoregulation gesteuert. Dies bedeutet ein Anstieg des Blutdrucks

bewirkt eine Kontraktion der Arteriolen im Gehirn und das Absinken des Blutdrucks genau das Gegenteil. Hierdurch wird eine konstante Hirndurchblutung gewährleistet. Außerhalb dieses regulatorischen Bereichs und in ischämisch geschädigtem Gewebe sowie seiner Umgebung wird die Durchblutung nicht mehr durch Autoregulation gesteuert, sondern folgt passiv den Änderungen des Blutdrucks. Neben der Blutdrucksteuerung der zerebralen Perfusion beeinflusst auch der paCO_2 die zerebrale Perfusion. Dabei führt eine Zunahme des paCO_2 um 1mmHg zu einer Durchblutungssteigerung von 4%. [41]

Hirnzellen benötigen zur Aufrechterhaltung ihrer Zellstrukturen einen bestimmten Stoffwechselumsatz, den so genannten Strukturstoffwechsel. Wird dieser unterschritten, kann es so zu irreversiblen Schäden und schließlich zum Zelltod kommen. Da jedoch für aktive Tätigkeiten weitere Energie benötigt wird, muss für die neuronale Funktion zusätzlich zum Strukturstoffwechsel ausreichend Energie vorhanden sein. In Ruhe benötigt das Gehirn 3,3 ml Sauerstoff und 5,3 g Glukose pro 100 g Hirngewebe. Das Gehirn bezieht seine Energie fast nur aus oxidativem Abbau von Glukose [63]

Kommt es nun, im Rahmen einer Obstruktion eines hirnversorgenden Gefäßes mit einer nicht ausreichenden Kollateralisierung dazu, dass die Funktionsschwelle auf einen Wert von circa 18-22 ml/100 g/min [62] absinkt, also circa ein Drittel beziehungsweise Viertel des ursprünglichen Wertes, wird als Folge die neuronale Funktion zunächst reversibel eingestellt und es kommt zu fokalen neurologischen Defiziten. Dabei bleibt die zelluläre Integrität erhalten. Kommt es rechtzeitig zum Wiederanstieg der Perfusion, bildet sich der neuronale Funktionsverlust wieder zurück. [82]

Folgt nun ein weiterer Energieverlust, so kann auch der Strukturstoffwechsel nicht mehr gewährleistet werden. Durch den Funktionsverlust der Ionenpumpen kommt es zur Verschiebung der Natrium-, Kalium- und Calcium-Gradienten und so zur Schädigung der zellulären Integrität. Durch den Einstrom von Kaliumionen nach extrazellulär und gleichzeitigem Strömen von Natrium- und Calciumionen in den Intrazellulärraum kommt es zum Zusammenbruch des Membranpotentials. Dies hat den Zelltod zu Folge, denn die sogenannte Infarktschwelle wurde unterschritten.

Aber auch wenn sich die Perfusion knapp über der Infarktschwelle befindet, kann es nach einem gewissen Zeitraum, durch eine ungenügende Versorgung der Zellen, zum Infarkt kommen. Das Überleben der Zellen hängt im Wesentlichen von der Restdurchblutung, dem Sauerstoff- und

Glukosegehalt im Blut und auch der Dauer der Behinderung der Perfusion ab. Entweder kommt es nur zu einer Ischämie oder aber einem Infarkt mit einhergehender Gewebszerstörung.

Zwischen dem Infarktkern und dem noch nicht zu Grunde gegangenen Gewebe befindet sich der zerebrale Blutfluss zwischen Infarkt- und Ischämieschwelle. Dabei bildet der Infarktkern den Mittelpunkt des Perfusionsdefizits mit den bereits durch die unzureichende Durchblutung irreversibel geschädigten Neuronen. Dieser Grenzbereich wurde 1981 erstmals bei Astrup et al. als Penumbra oder "Tissue at risk" beschrieben. Er bezeichnet den Bereich des ischämischen Hirngewebes dessen neuronale Funktion zwar reversibel eingeschränkt ist, der potentiell jedoch noch zu retten ist und auf den die Akuttherapie abzielt. Hierbei spielt der Faktor Zeit eine entscheidende Rolle, denn es wurde gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen Obstruktionsdauer und der Ausdehnung des infarzierten Gewebes besteht. Dies bedeutet, dass eine rechtzeitig beginnende Rekanalisation eine Ausdehnung des Infarktareals verhindert. [50] Jede Minute, die ein Schlaganfallpatient nicht behandelt wird, verliert der Betroffene etwa 1,9 Millionen Neuronen, 13,8 Billionen Synapsen und 12 Kilometer Axone [80]

3.5. Die arterielle Blutversorgung des Gehirns

Die arterielle Blutversorgung des Gehirns wird in einen vorderen und hinteren Gefäßkreislauf unterteilt. Das vordere Stromgebiet wird beidseits von den Aa. carotides internae (ICA) gespeist. Diese entspringen jeweils aus den Aa. carotides communes (CCA), die rechte CCA entspringt aus dem Truncus brachiocephalicus während die linke in aller Regel direkt aus dem Aortenbogen hervorgeht. Der hintere Kreislauf entspringt den Aa. vertebrales (VA), welche wiederum aus den Aa. subclaviae entspringen und sich im Schädelinneren dann zu A.basilaris (BA) vereinigen. Nach dem Durchtritt der ICA durch den Canalis caroticus und der VA durch das Foramen magnum an der Schädelbasis, werden die Gefäße als intrakraniell definiert.

Die ICA wird auf ihrem weiteren intrakraniellen Verlauf bis zu ihrer Aufteilung in die A.cerebri media (MCA) und A.cerebri anterior (ACA) in 6 weitere Abschnitte unterteilt. Als C2-Segment (Pars petrosa) wird der Bereich der im Canalis caroticus und im Os temporale verläuft bezeichnet. Auch der anschließende kurze Abschnitt, die Pars lacera (C3), befindet sich unterhalb des Foramen lacerum. Das C4-Segment (Pars cavernosa) verläuft durch den Sinus caroticus und das clinoide Segment (C5) liegt dann komplett intradural. Der folgende C6-Abschnitt (Pars ophthalmica) befindet sich subarachnoidal, hier entspringt auch die A.ophthalmica. Der letzte

3. Einleitung

Abschnitt, die Pars communicans (C7), erstreckt sich von der A. communicans posterior bis zur Aufzweigung der ICA in die MCA und ACA. Da diese Gabelung der MCA und ACA nahezu einen rechten Winkel aufweist, wird sie auch als Carotis-T bezeichnet.

Neben den vielzähligen Anastomosen der intra- und extrakraniellen Gefäße sowie leptomeningealen Anastomosen, stellt der Circulus arteriosus Willisii an der Schädelbasis den wichtigsten kollateralen Versorgungsweg dar.

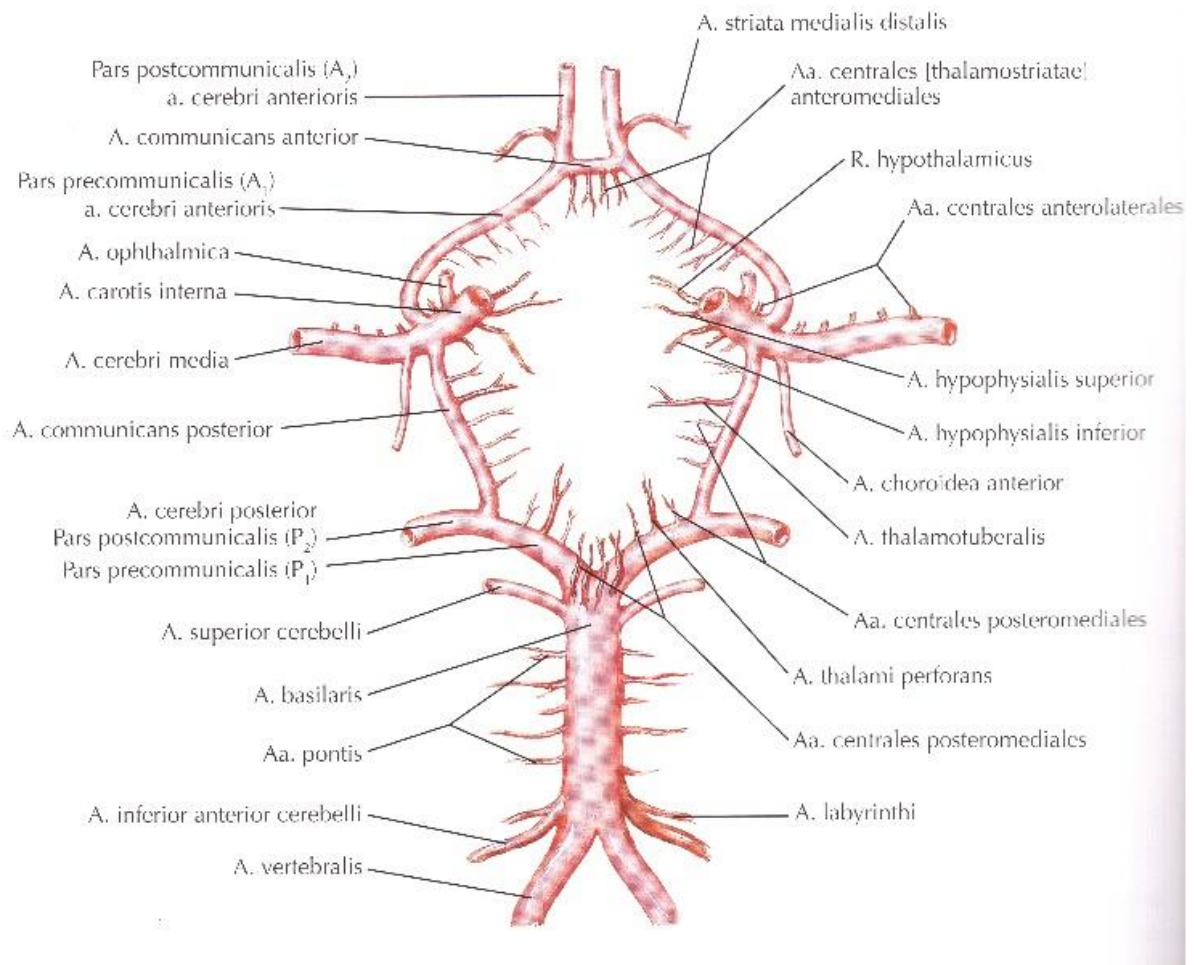


Abbildung 2: Gefäße [71]

3.5.1. Symptomatik des Schlaganfalls im vorderen Stromgebiet

Im Gehirn sind die verschiedenen Funktionen in Arealen beheimatet (z. B. motorisches Sprachzentrum im Gyrus frontalis inferior der jeweiligen dominanten Großhirnhemisphäre) die durch Arterien mit einem entsprechenden Versorgungsgebiet durchblutet werden. Es lassen sich daher Rückschlüsse vom neurologischen Defizit auf die Lokalisation des Schlaganfalls ziehen.

3.5.1.1. A. carotis interna (ICA)

Kommt es am Abgang der ICA zur Arteriosklerose, so kann dies zu einer hemisphärischen Ischämie mit gleichseitiger Ischämie des Auges führen. Denn vor ihrer Aufteilung in A. cerebri media und A. cerebri anterior geht von dieser unter anderem noch die A. ophthalmica ab. Dieses okulozerebrale Syndrom äußert sich klinisch in monokulären Sehstörungen mit kontralateraler Halbseitensymptomatik und teilweise mit neuropsychologischen Defiziten. Diese Symptomkonstellation ist allerdings selten, da in der Regel eine gute Kollateralisierung vorhanden ist, führt ein Carotisverschluss meist nur zu Mediasymptomen. Oftmals bleibt ein proximaler Verschluss daher symptomfrei, kann also gut toleriert werden. Kommt es hingegen zum akut auftretenden Carotis-T-Verschluss, einem distalen Verschluss, führt dies meist zum malignen Infarkt, einem ausgedehnten Hirninfarkt mit schweren neurologischen Defiziten.

3.5.1.2. A. cerebri media (MCA)

Die MCA bildet den größten Endast der ICA und verläuft lateralseitig der ACA und wird in vier Segmente unterteilt (M1-M4). Der M1-Abschnitt erstreckt sich von der ICA-Bifurkation bis zum Sulcus lateralis. In diesem zieht die MCA dann nach oben (MCA-Knie). Weiter verläuft dann das M2-Segment über die Insel und überquert als M3-Segment das Operculum, tritt wieder aus dem Sulcus lateralis aus und zieht im distalen Segment dann über die laterale Fläche des Cortex cerebri. So gewährleistet die MCA eine Versorgung des größten Teil der lateralen Großhirnhemisphären und mit den abgehenden Gefäßbäumen auch die medialen Basalganglien sowie die Capsula interna und externa. Die Versorgung sichert also normalerweise entscheidende funktionelle Zentren des Gehirns, was auch zu einem entsprechend breiten klinischen Bild führen kann. Es kommt zu einer sensiblen, motorischen oder kontralateralen Halbseitensymptomatik, die brachiofazial betont ist. Darüberhinaus kann es zu einer Hemi- oder Quadrantenanopsie mit horizontaler Blickparese zur kontralateralen Seite kommen. Ist die für die Sprache dominante Seite betroffen kommt es zudem zu Aphasie oder Apraxie. Das sog. Mediasyndrom ist die häufigste klinische Manifestation eines Schlaganfalls.

3.5.1.3. A. cerebri anterior (ACA)

Die ACA versorgt im wesentlichen die medialen Hemisphären des Cerebrums im Mantelkanten-Bereich von frontal bis zum Sulcus parieto-occipitalis. Über perforierende Äste versorgt sie auch einen medialen Anteil der Basalganglien, das Corpus callosum und den anterioren Teil der Capsula interna und externa. Kommt es zu einem Infarkt, führt dies typischerweise zu einem beinbetonten, gelegentlich auch armbetonten ataktischen Hemisyndrom. Zu einer Apraxie kann es nur bei einseitigen Infarkten kommen. Bei Infarkten die beiden Seiten betreffen, kann es auch zu anderen neuropsychologischen Störungen kommen. [41,62,87]

3.6. Therapie des ischämischen Schlaganfalls

3.6.1. Notfallmaßnahmen

Ein Schlaganfall ist als medizinischer Notfall einzuordnen, daher erfordert bereits der Verdacht auf einen Schlaganfall möglichst rasches und gezieltes Vorgehen.

Einen wichtigen Grundstein der Versorgung von Schlaganfallpatienten bildet das unmittelbare Erkennen und Reagieren auf Schlaganfallsymptome durch den Betroffenen oder die Angehörigen sowie die darauffolgende, unverzügliche Verständigung des Rettungsdienstes. Die Aufgabe des Rettungsdienstes ist es nun, die Vitalparameter zu sichern sowie gegebenenfalls Patienten in spezialisierte Zentren sog. "Stroke-Units" nach Voranmeldung zu transportieren. [21,47] Im Vergleich zu allgemeinen Kliniken weisen Spezialzentren eine deutlich höhere Effektivität und reduzierte Mortalität auf. Zudem liegt das Risiko für ein schlechtes funktionelles Ergebnis bei 19%. [16] Außerdem reduziert sich das Risiko einer Abhängigkeit um 29% und das der Notwendigkeit einer Weiterbetreuung in Pflegeheimen oder einer häuslichen Pflege um circa 25%. Dies ist unabhängig von Alter, Geschlecht oder Typ des Schlaganfalls. [3,21]

Auch bei inkompletten, leichten Schlaganfällen und Patienten mit TIA sollte eine Evaluation in einem geeigneten Zentrum erfolgen, um eine rechtzeitige Therapie und Prophylaxe zu ermöglichen, und so möglicherweise die Entwicklung eines viel schwereren Schlaganfalls zu verhindern. [21,41] Ist der Patient nun im Zielkrankenhaus angelangt, sollte eine prompte Diagnostik im Hinblick auf eine mögliche Therapie durchgeführt werden. Dies beinhaltet eine klinische Untersuchung und zusätzlich zum Ausschluss einer Blutung oder eines bereits demarkierten Infarkts eine kraniale Bildgebung. Hierbei ist die Computertomographie Methode der Wahl und vor allem bei Patienten mit einem Zeitfenster unter 4,5h empfohlen. [23] Zusätzlich beinhaltet die Basisdiagnostik ein EKG, Pulsoxymetrie und ein Routinelabor (Blutbild, Gerinnung, Blutzucker, Elektrolyte, Nierenwerte). Dies ermöglicht den Ausschluss von Stroke-Mimics und Kontraindikationen gegen eine Lysetherapie. [6,21]

Die medizinische Behandlung wird in den Leitlinien in 5 verschiedene Bestandteile untergliedert:

- Basistherapie
- spezifische Behandlung (z.B. Rekanalisation)
- frühe Sekundärprophylaxe

- Erkennen, Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen
- Rehabilitation

Um ein möglichst schnelles Eintreffen im Krankenhaus zu erreichen, ist die Aufklärung über die Symptome und das entsprechende Handeln beim Vorliegen eines Schlaganfalls sehr wichtig. Dies beinhaltet die Betroffenen, Angehörigen, den Rettungsdienst und die entsprechende Aufnahmestation. Neben dieser Aufklärung spielt aber auch das Einbeziehen von Haus- und Notärzten in das akute Versorgungssystem, sowie die Verbesserung der Transportwege in die Kliniken eine entscheidende Rolle. Dabei ist auch darauf zu achten, dass in der entsprechenden Klinik eine geeignete Diagnostik und Therapie verfügbar ist. Auch hier ist ein unverzüglicher Ablauf der erforderlichen Prozedur wichtig, was durch Standardisierung in der Klinik beziehungsweise der jeweiligen Notfallambulanz erreicht werden kann. [41] Denn beim Schlaganfall gilt der Satz "Time is brain", was bedeutet, dass eine potentiell kurative Behandlung, in Form einer Revaskularisation, nur in den ersten Stunden nach Beginn der Symptome möglich ist. Mit dem Fortschreiten der Zeit kommt es zum Untergang der Penumbra und somit also zum "Verlust von Gehirn".

3.6.2. Basistherapie

Der erste Grundbaustein hierbei ist die Überwachung des neurologischen Status sowie der Vitalfunktionen. Ziel ist es, optimale physiologische Parameter zu erreichen, um somit den Beginn einer spezifischen Therapie einleiten zu können.

Hier sind sich die meisten Zentren einig, dass die adäquate Behandlung und Erhaltung der Vitalparameter und das entsprechende Einstellen der entgleisten Parameter als Basis der Schlaganfalltherapie angesehen werden kann. Dies umfasst respiratorische und kardiale Therapie, den Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts, den Glukosestoffwechsel, sowie Blutdruckkontrolle und gegebenenfalls die entsprechende Behandlung. Um eine zeitnahe Behandlung der entgleisten Parameter gewährleisten zu können, ist ein intensives, kontinuierliches Monitoring erforderlich. [21]

3.6.2.1. Oxygenierung

Eine gute Oxygenierung des Blutes ist entscheidend. Infolgedessen ist bei Patienten mit akutem mittelschweren bis schweren Schlaganfall eine Sauerstoffgabe (2-4 l/min) über eine Nasensonde erforderlich. Eine routinemäßige Versorgung aller Schlaganfallpatienten mit Sauerstoff ist jedoch

nicht indiziert. [77]

3.6.2.2. Blutdruck

In den ersten Stunden nach einem Schlaganfall weisen ungefähr 70% der Patienten erhöhte arterielle Blutdruckwerte von 170/100mmHg und mehr auf. In den sich infarzierenden Arealen ist die im gesunden gewährleistete Autoregulation des zerebralen Blutflusses aufgehoben. Zusätzlich ist bekannt, dass der zerebrale Blutfluss und somit auch die Durchblutung der Penumbra vom mittleren arteriellen Blutdruck abhängig ist, also würde die Reduktion des arteriellen Mitteldrucks gleichzeitig eine Minderung des zerebralen Blutflusses im Infarktareal und der Penumbra bewirken. [28] Daher ist ein Zielwert von 180mmHg systolisch und 100-105mmHg diastolisch bei Patienten mit vorbestehender arterieller Hypertonie empfohlen. [6] Bei Patienten ohne bekannte arterielle Hypertonie sollten jedoch niedrigere Werte angestrebt werden (160-180 / 90-100mmHg). Systolische Werte über 220mmHg und diastolisch über 120mmHg sollten in jedem Fall langsam gesenkt werden. Die Indikation für eine Blutdrucksenkung in der akuten Phase eines Schlaganfalls besteht nur in einigen seltenen Fällen, vor allem bei interkurrierenden Erkrankungen wie akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, akutem Nierenversagen oder akuter hypertensiver Enzephalopathie.

Zudem sollte bei Patienten, die lysiert oder antikoaguliert werden, beachtet werden, Blutdruckwerte von 180mmHg nicht zu überschreiten, um mögliche Blutungen zu vermeiden. Circa zwei bis drei Tage nach dem Schlaganfall kann in Abhängigkeit von der Ursache des Schlaganfalls mit der medikamentösen Einstellung des Blutdrucks begonnen werden, wobei man beachten sollte, dass sich erhöhte Blutdruckwerte im Rahmen eines Schlaganfalls oftmals spontan in den ersten Wochen zurückbilden. [21]

Auch eine arterielle Hypotonie sollte durch die Gabe geeigneter Flüssigkeit und/oder Katecholamine behandelt werden. [41]

3.6.2.3. Blutzucker

Auch der Blutglukosespiegel spielt eine wichtige Rolle und sollte sich innerhalb gewisser Grenzen befinden, denn die Überlebensfähigkeit der Neuronen hängt entscheidend von diesem ab. [41]

Bei Schlaganfallpatienten handelt es sich sehr oft um Diabetiker, aber auch unter den Nicht-Diabetikern findet man bei bis zu 60% Hyperglykämien. Die Therapie zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern unterscheidet sich nicht. Erwünscht sind Werte unter 150mg/dl, ab Werten über

200mg/dl sollte eine Blutglukosesenkung mittels Alt-Insulin (s.c.) erfolgen. Es gibt Hinweise, dass eine Hyperglykämie den Infarkt vergrößert und sich ungünstig auf die Prognose und den Krankheitsverlauf auswirkt. [17] Zu niedrige Werte sollten bei wachen Patienten mittels Traubenzucker oder gezuckertem Tee ausgeglichen werden, ansonsten mittels 10-20%iger Glucose (über ZVK). [21]

3.6.2.4. Körpertemperatur

In experimentellen Studien ist beobachtet worden, dass eine erhöhte Körpertemperatur das Infarktareal vergrößert und eine schlechtere Prognose zufolge hat. [44] Deshalb sollen Körpertemperaturen über 37,5°C durch physikalische Kühlung und Antipyretika therapiert werden. Bereits der Verdacht auf eine Infektion indiziert eine Antibiose, viele der betroffenen Patienten werden bereits mit Infekt aufgenommen oder sind durch Erbrechen beziehungsweise dessen Aspiration in der Akutphase infekтанfällig. [41]

3.6.2.5. Flüssigkeitshaushalt und Elektrolyte

Zwar sind Elektrolytentgleisungen nach einem ischämischen Infarkt eher selten, trotzdem sollte der Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt ausgeglichen sein um einen normalen Blutfluss gewährleisten zu können. Zudem sind viele Patienten aus verschiedenen Gründen exsikkiert, was bei höhergradigen Lähmungen zusätzlich thrombotische Prozesse fördert. Deshalb ist ein i.v.-Zugang erforderlich um gegebenenfalls fehlende Flüssigkeit oder Elektrolyte zu substituieren. [21] Bei Patienten mit höhergradigen Lähmungen wird hier zusätzlich niedermolekulares Heparin und intensive Krankengymnastik angewandt, um die Entstehung von Thrombosen zu verhindern. [41]

3.6.2.6. Prophylaxe

Zudem ist darauf zu achten, dass während der Phase der Bettruhe eine Thrombose- und Lungenembolie-Prophylaxe mittels fraktioniertem Heparin und Physiotherapie durchzuführen ist. Die daraus resultierende erhöhte Blutungsneigung wird dabei in Kauf genommen. Da Venenthrombosen und Lungenembolien mit Kompressionsstrümpfen nicht verhindert werden können, ist deren Gebrauch nicht generell indiziert. Da es bei langer Immobilität auch zu Dekubiti kommen kann, ist die Prophylaxe mittels entsprechender Lagerungstechniken frühzeitig angezeigt. [62]

3.6.3. Spezifische Behandlung/Rekanalisation

Wie bereits in vorherigen Abschnitten erwähnt, ist der Schlaganfall meist durch einen partiellen

oder vollständigen Gefäßverschluss verursacht, wodurch es zu einer Minderdurchblutung und wiederum daraus resultierend zu einer Sauerstoff-Mangelsituation und Infarzierung des entsprechenden Versorgungsgebietes kommt. Diese Vorgänge finden innerhalb weniger Minuten statt und die Rekanalisation hat es zum Ziel, das betroffene Gefäß wieder zu eröffnen und damit die Perfusion des jeweiligen Gehirnareals wiederherzustellen. Da sich im Infarktkern bereits irreversibel zerstörtes Gewebe befindet, zielt die Rekanalisation vor allem auf die Penumbra ab. Man versucht also, möglichst viel Gewebe zu retten und somit das neurologische Defizit möglichst gering zu halten. Für dieses Vorhaben gibt es zwei verschiedene Methoden, zum einen gibt es die Möglichkeit der systemischen Thrombolyse mittels rt-PA oder alternativ die mechanische Thrombektomie.

3.6.3.1. Systemische Thrombolyse

Die intravenöse thrombolytische Therapie (IVT) wird in Deutschland mit rtPA ("recombinant tissue plasminogen activator") durchgeführt. Dieses Medikament wird gentechnisch hergestellt und hat den Handelsnamen Actilyse®. Es handelt sich hierbei um einen gewebespezifischen Plasminogenaktivator, ein Enzym das in den Gefäßendothelzellen gebildet wird. Es wird auf bestimmte Stimuli ins Blut abgegeben und wandelt hier dann Plasminogen in Plasmin um. [20] T-PA ist eine aus 527 Aminosäuren bestehende Serinprotease mit einem Molekulargewicht von circa 70.000 Dalton. Sie wurde erstmals 1979 aus menschlichem Uterusgewebe isoliert [76] und kann heutzutage rekombinant hergestellt werden (rt-PA). Das rt-PA hat eine Plasma-Halbwertszeit von 4-5 Minuten und wird hepatisch eliminiert. Der Gewebs-Plasminogen Faktor weist eine etwa 400-fach höhere Affinität unter der Anwesenheit von Fibrin auf, hat also eine sehr hohe Fibrinspezifität. [59]. Dies erweist sich vorteilhaft, denn so löst dieses Fibrinolytikum im Gegensatz zu anderen Fibrinolytika wie Urokinase oder Streptokinase, vor allem die Fibrinpolymere in Thromben, nicht jedoch das sich im Blut befindende Fibrinogen.

Nach Empfehlung des Herstellers erfolgt die Verabreichung über einen peripheren Verweilkatheter mit einer Dosis von 0,9 mg rtPA/kg Körpergewicht. Dabei sollte eine Maximaldosis von 90 mg jedoch nicht überschritten werden. Zunächst werden von der berechneten Dosis 10% als Bolus verabreicht. Die verbleibenden 90% werden über Infusion und einen Zeitraum von weiteren 60 Minuten verabreicht.

Indikationen für eine medikamentöse Thrombolyse:

- Ein akut anhaltendes oder rasch progredientes, ischämisches neurologisches Defizit
- Qualitativ gute CCT ohne relevante Ischämiezeichen
- Fehlen von Kontraindikationen

Bis 2008 konnte in mehreren randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, klinischen Studien nur ein signifikant verbessertes klinisches Outcome für ein Zeitfenster von 3 Stunden nachgewiesen werden. [1,31,42,43]

Deshalb war die Zulassung von rtPA beim ischämischen Schlaganfall auf ein 3-Stunden-Zeitfenster begrenzt. Diese Studien belegten auch, dass es bei einer Lyse mit rtPA trotz einer erhöhten Inzidenz symptomatischer Hirnblutungen zu einem besseren Outcome nach drei Monaten führte. Auch die Mortalität war in keiner der Studien im Vergleich zur Placebo-Gruppe erhöht.

Erst 2011 wurde in Europa auf Grundlage der Ergebnisse der ECASS-III Studie [43] eine Erweiterung des Zeitfensters auf 4,5 Stunden vorgenommen. Die im Dezember 2015 veröffentlichte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls empfiehlt zudem bei ausgewählten Patienten auch im Zeitintervall zwischen 4,5 und 6 Stunden eine intravenöse Thrombolyse als individuellen Heilungsversuch. Hierfür sollen Patienten mittels MRT-basierter Selektionskriterien oder multimodalem cCT ausgewählt werden, um Risikogewebe zu erkennen. [67] Auch die IST-3-Studie spricht für die Erweiterung des Zeitfensters. Ebenfalls konnte in dieser Studie kein signifikanter Unterschied bezüglich Risiko und Effektivität gezeigt werden. Berücksichtigt werden muss bei diesem Ergebnis allerdings die Tatsache, dass die Patientenselektion hier bereits mittels entsprechend geeigneter Bildgebung erfolgte und somit die Möglichkeit einer Selektionsbias besteht. [79,4] Die Erweiterung des Zeitfensters bedeutet aber keinesfalls, dass bis zum Beginn der Therapie mehr Zeit zur Verfügung steht.

In einer Metaanalyse großer randomisierter Studien (ECASS, ATLANTIS, NINDS, EPITHET) zur Thrombolysetherapie, gestuft nach Zeitintervall zwischen Symptom- und Lysebeginn, konnte gezeigt werden, dass der Therapieerfolg einer Thrombolyse mit Vergrößerung des Zeitintervalls einen nahezu linearen Abfall aufweist. Den größten Erfolg einer Lysetherapie besteht bei einer Onset-to-treatment-Zeit (OTT-Zeit) von weniger als 90 Minuten. Hierbei ist die Wahrscheinlichkeit eines positiven 3-Monatsergebnisses, welches mittels mRS erfasst wurde

(mRS 0-1), nach systemischer Thrombolyse im Vergleich zur Placebogruppe um den Faktor 2,55 höher. [11,57]

Auch wenn die Ausschlusskriterien nicht evidenz-basiert sind, sondern anfänglich in der Zulassungsstudie aus Sicherheitsgründen eingeführt wurden, kann heute, wegen zunehmender Erfahrung mit dieser Therapie und Auswertung großer Register, der Standpunkt vertreten werden, dass eine systemische Thrombolyse auch bei "relativen Kontraindikationen" wirksam sein kann und in Betracht gezogen werden sollte. Jedoch sollte von einigen Ausschlusskriterien nicht abgewichen werden. Zur Durchführung einer intravenösen rtPA-Therapie sind nur in der neurologischen Intensivmedizin ausgebildete, erfahrene Ärzte befähigt.

Die Kontraindikationen für eine medikamentöse Thrombolyse lassen sich dabei in absolute und relative Kontraindikationen unterteilen:

Absolute Kontraindikationen:

- Hirnblutung in der Anamnese
- nicht behandelbarer Blutdruck $> 180/110\text{mmHg}$
- intrakranielle oder intraspinale Operation in den letzten drei Monaten
- intrakranielles Aneurysma oder bekannte arteriovenöse Malformation
- manifeste oder kurz zurückliegende schwere Blutung
- bakterielle Endokarditis, Perikarditis, Meningitis
- Entbindung in den letzten 10 Tagen
- nachgewiesene ulzerative Erkrankung im Gastrointestinaltrakt
- Ösophagusvarizen
- akute Pankreatitis
- Einnahme von Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) oder ähnlicher Substanzen in den letzten 48h (oder entsprechende Verlängerung der sPTT, Thrombinzeit, erhöhter Dabigatran-Konzentration bzw. substanzspezifischer Faktor Xa Aktivität)
- $\text{INR} > 1,7$

Relative Kontraindikationen:

- Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$

- unklares Zeitfenster, wake up stroke

- Alter > 80 Jahre

Die Gebrauchsinformation listet zwar den Warnhinweis auf, dass Patienten über 80 Jahre nicht mehr mit rtPA behandelt werden sollten. Hiervon kann mittlerweile jedoch Abstand genommen werden, denn die IST-3 Studie zeigte, dass gerade das Patientenkollektiv über 80 Jahre einen positiven Effekt durch die Lysetherapie aufweist. Zudem wurden die VISTA- und SITS- Datenbanken umfassend analysiert und auch hier erwies sich die i.v.-Thrombolyse bei älteren Patienten als sicher und effektiv. [31,67]

- schweres Mediasyndrom bzw. geringfügige neurologische Defizite, die sich rasch besserten
- Die Embersson-Studie [31] gab keinen Hinweis, dass der relative Nutzen bei Patienten mit niedrigem NIHSS (0 - 4) beziehungsweise hohem NIHSS (> 22) niedriger war. Einzig weisen sie ein erhöhtes Blutungsrisiko auf. Zudem weisen bis zu 25% der Patienten mit milden/rückläufigen Symptomen, die von einer systemischen Thrombolyse ausgeschlossen wurden, ein schlechteres klinisches Outcome auf. [84] Daher sieht die Leitlinie zur Therapie eines akuten ischämischen Schlaganfalls die rasche Symptombesserung und eine milde Klinik, sofern ein messbares, behinderndes Defizit besteht, nicht als Ausschlusskriterium. [21]

- Schädelhirntrauma in den letzten drei Monaten
- Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko
- kürzliche Operation (z.B. Koronarbypass) oder extrakranielles Trauma

Diese Kontraindikationen werden jedoch durch einige Fallberichte relativiert und eine i.v. Lysetherapie empfohlen. [39,65]

- Krampfanfall bei Symptombeginn
- Diabetes und Schlaganfall in den letzten drei Monaten in der Anamnese

In einer Studie von Mishra 2011 zeigte sich, dass Patienten mit Schlaganfall und Diabetes nach systemischer Thrombolyse ein besseres Outcome hatten. Die Studie hat jedoch die statistische Signifikanz knapp verfehlt. [68]

Auch zu Patienten mit Schlaganfall in den letzten drei Monaten gibt es nur wenige Daten. Diese geben jedoch keinen Hinweis für ein höheres Behandlungsrisiko oder das Risiko eines schlechteren Outcomes. [7,51]. Deshalb wird die Indikation zur Behandlung unter Berücksichtigung von Größe, Latenz, Ätiologie und Auswirkung des Schlaganfalls

gestellt. [21]

Bei den relativen Kontraindikationen ist jedoch zu beachten, dass es sich bei "Verletzung" um eine Off-Label Anwendung mit erhöhter Aufklärungs- und Dokumentationspflicht handelt.

Da bisher noch keine erfolgreichen Studien zu anderen Thrombolytika zur Verfügung stehen, ist derzeit nur rtPA zum Einsatz für die systemische Thrombolyse geeignet und zugelassen. [21]

3.6.3.2. Weitere Therapieansätze

Gerade bei Schlaganfällen, die auf einer höheren Thrombuslast im Bereich proximaler Gefäße (distale A. carotis interna, A. cerebri media, A. basilaris, A. vertebralis) beruhen, kann es sein, dass eine intravenöse Lysetherapie mit rtPA nicht immer erfolgreich ist. In Folge dessen wurde nach anderen Methoden gesucht, die bei möglichem Versagen oder Vorliegen von Kontraindikationen Anwendung finden könnten. Es handelt sich dabei um zwei verschiedene endovaskuläre Methoden. Zum einen eine lokale, intraarterielle Lysetherapie. Dieser rein medikamentöse intraarterielle Therapieansatz wurde jedoch nicht lange weiterverfolgt. In der PROACT II-Studie, wurde bei den Patienten, die einen entsprechenden proximalen Verschluss der A. cerebri media aufwiesen und mittels Mikrokatheter mit Pro-Urokinase behandelt wurden, ein signifikant besseres klinisches Outcome, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Heparin-gabe, nachgewiesen. [34] Da die Studie jedoch zu wenige Kontrollpatienten enthielt, ist diese Therapieform nicht zugelassen. Zudem ist die Pro-Urokinase in Europa nicht erhältlich. Bisher ist noch nicht ausreichend geklärt, ob die Anwendung einfach auf rtPA übertragen werden kann, weshalb dieser Therapieansatz nur spezialisierten Zentren vorbehalten ist. Daher wurde die Aufmerksamkeit vermehrt der Entwicklung verschiedener Kathetersysteme gewidmet, die eine mechanische Thrombektomie, zunächst vor allem für Patienten mit Kontraindikationen für eine systemische Lysetherapie mit rtPA, ermöglichen sollte. [21]

3.6.3.3. Mechanische Thrombektomie

Lange Zeit war die intravenöse Lysetherapie mit rtPA das einzige zugelassene Verfahren zur Therapie eines ischämischen Schlaganfalls.

Im Jahr 2015 wurden fünf randomisierte Studien zur interventionellen Behandlung des Schlaganfalls mit der mechanischen Thrombektomie (MT) publiziert (REVASCAT, SWIFT-PRIME, ESCAPE, EXTEND-IA, MR CLEAN). Diese Studien beziehen sich auf die Therapie von ischämischen Schlaganfällen, die auf dem Verschluss eines großen hirnversorgenden Gefäßes, wie

der distalen ACI oder proximalen MCA, beruhen. Dabei zeigte sich eine klare Überlegenheit der Kombination von endovaskulärer Schlaganfallbehandlung und systemischer Lysetherapie mit rtPA gegenüber der alleinigen IVT oder bei Vorliegen von Kontraindikationen der alleinigen MT. Die mechanische Thrombektomie ersetzt also keine Lysetherapie, sondern dient zur Ergänzung (5% der Patienten bekamen vor Beginn der MT eine IVT). Diese Kombination kommt jedoch vermutlich nur für 4-10% der Schlaganfallpatienten in Frage. [15]

Daher wird in der DEGAM-Leitlinie seit Ende 2015 eine mechanische Thrombektomie bei Schlaganfallpatienten, die ein ausgeprägtes neurologisches Defizit, einen entsprechenden Gefäßverschluss im vorderen Stromgebiet (A. cerebri anterior, A. cerebri media) aufwiesen und sich in einem Zeitfenster von 6 Stunden befinden, empfohlen. Bis dahin sollte die Leistenpunktion erfolgt sein. Um diese Patienten möglichst schnell zu identifizieren, sollte bei potentiell geeigneten Patienten möglichst rasch eine nicht-invasive Gefäßdiagnostik erfolgen (CTA, MRA).

Wie bei einer Lysetherapie kann auch bei der mechanischen Rekanalisation mittels erweiterten Bildgebungsparametern (z.B. Mismatch-Bildgebung, Kollateraldarstellung) in einem Zeitfenster, das über die 6 Stunden hinausgeht, bei Vorliegen von entsprechendem Risikogewebe, eine Intervention in Betracht gezogen werden und auch alleine hohes Alter stellt keine Kontraindikation dar. Das gleiche gilt für Patienten mit radiologischen Zeichen für einen großen Infarkt, wenn in der Perfusionsbildgebung beispielsweise noch eine relevante Menge potentiell rettbarer Hirngewebes vorhanden ist. Doch wie auch bei der IVT ist der positive Behandlungseffekt trotzdem abhängig von der Zeit. In MR CLEAN betrug bei einer Reperfusionzeit von bis zu 3,5 Stunden die adjustierte OR 3,0 (95%KI 1,6-5,6), bei einer Reperfusionzeit bis zu 6 Stunden betrug sie nur noch 1,5 (95%KI 1,1-2,2). Auch in der IMS III-Studie wurde diese Zeitabhängigkeit nachgewiesen. Die Wahrscheinlichkeit eines guten klinischen Outcomes (mRS 0-2 nach 90 Tagen) nahm alle 30 Minuten um 12% ab (95%KI 2-20%). [21,52] Befindet sich ein Patient mit akutem proximalem Gefäßverschluss in einem Krankenhaus ohne Möglichkeit zur mechanischen Thrombektomie, sollte umgehend eine Verlegung in ein Krankenhaus mit endovaskulärer Therapieoption erfolgen. Hierbei soll ein "Bridging-Konzept" angewandt werden, was bedeutet, dass noch vor Transportbeginn eine intravenöse Thrombolyse mit rtPA begonnen werden soll.

Liegen keine Kontraindikationen für eine intravenöse Lysetherapie vor, sollten diese, wenn sie sich noch im 4,5 Stunden-Zeitfenster befinden, immer zusätzlich zur mechanischen Thrombektomie eine systemische Lysetherapie bekommen. Dabei ist jedoch unbedingt darauf zu

achten, dass weder die i.v. Lysetherapie die mechanische Rekanalisation verzögert noch umgekehrt. Nach Stellen der Indikation sollte die Thrombektomie möglichst rasch erfolgen. Die Zeit zwischen Eintreffen in der Klinik und Leistenpunktion sollte dabei maximal 90 Minuten betragen, zwischen Punktion der Leiste und Beginn der Thrombektomie sollten dann maximal 30 Minuten liegen.

Mit der mechanischen Thrombektomie sollte eine Reperfusion von TICI 2b/3 erzielt werden und das bei mindestens 75% der Patienten. In der "Thrombolysis in Cerebral Infarction"-Klassifizierung bedeutet ein Wert von 2b, dass das gesamte Gefäßterritorium zwar kontrastiert ist, dies jedoch noch deutlich verzögert. Bei TICI 3 zeigt sich eine komplette Wiederherstellung der Perfusion ohne zeitliche Verzögerung der arteriellen, kapillären/Parenchym- und venösen Phase. [81] In der Leitlinie wird die Thrombektomie mittels Stent-Retrievern empfohlen, andere Thrombektomiesysteme können beim Erreichen einer schnellen, vollständigen und sicheren Rekanalisation des entsprechenden Gefäßes ebenso verwendet werden. Die anderen Rekanalisationssysteme sind weniger überzeugend, was in drei negativen Studien gezeigt wurde (IMS III, SYNTHESIS Expansion, MR RESCUE). Ursächlich dafür waren neben einem zu großen Zeitraum bis zum Beginn der Rekanalisation, ungeeigneter Patientenauswahl auch eine zu geringe Rekanalisationsrate, was wiederum durch die Auswahl ungeeigneter Rekanalisationswerkzeuge bedingt war.

Die Stent-Retriever-Systeme greifen distal des Verschlusses an, was bedeutet, dass dieser zunächst einmal passiert werden muss. Die Passage erfolgt blind, da die distal gelegenen Gefäßabschnitte nicht dargestellt werden können, dies birgt ein gewisses Risiko. [81] Zunächst wird ein Mikrokatheter mittels Führungsdraht durch den Thrombus geführt. Der am Führungsdraht fixierte Stent wird im Thrombus dann entfaltet, so fängt dieser dann den Thrombus mit seinen Maschen ein. Unter Aspiration wird der Thrombus dann gemeinsam mit dem Stent aus dem Gefäß entfernt.

3.6.4. Frühe Sekundärprävention

Das Risiko, einen erneuten Schlaganfall zu erleiden, ist innerhalb der ersten 48-72 Stunden am höchsten. [48] Dies zu verhindern ist Ziel der frühen Sekundärprävention. Hat der ischämische Schlaganfall eine nicht-kardioembolische Ursache, sollte die Sekundärprophylaxe mit einem Thrombozytenfunktionshemmer innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem klinischen Verdacht eines ischämischen Schlaganfalls oder TIA, nach Ausschluss eines hämorrhagischen Schlaganfalls

begonnen werden. [21] In Deutschland sind derzeit vier verschiedene Thrombozytenaggregationshemmer zugelassen: Aspirin, die Kombination aus Aspirin und Dipyridamol, Clopidogrel und Ticlopidin, wobei Ticlopidin aufgrund von Neutropenien keine relevante Verwendung findet. In der Metaanalyse der Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002 konnte eine relative Risikoreduktion für weitere vaskuläre Ereignisse, bei Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern, von circa 22% nachgewiesen werden. [2] Zugleich konnte jedoch auch gezeigt werden, dass bei Verminderung des Risikos für ischämische Schlaganfälle das Risiko für hämorrhagische Infarkte anstieg. Zwar konnte in einer Metaanalyse zum Risiko von Blutungskomplikationen gezeigt werden, dass unter der Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern das Auftreten großer Blutungen um 1-2,5% erhöht ist, insgesamt überwiegt jedoch im Rahmen der Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern die Reduktion ischämischer Schlaganfälle den größeren Blutungen. Denn auch eine weitere Metaanalyse in der ASS mit Placebo bzw. Clopidogrel verglichen wurde, zeigte, dass trotz erhöhtem Risiko für größere Blutungen, schwere gastrointestinale Blutungen und auch intrakranielle Blutungen, die absolute Zunahme von Blutungen unter ASS gering (RR 1,65; 95% KI 1,06-5,99) war. Auch war zu beobachten, dass ASS gegenüber Clopidogrel um 0,12% häufiger schwere gastrointestinale Blutungen verursachte. [64]

Da jedoch bisher keine signifikante Überlegenheit von ASS (allein oder in Kombination mit Dipyridamol) oder Clopidogrel nachgewiesen werden konnte, können Patienten mit einem der beiden Medikamente behandelt werden. Dabei ist zu beachten, dass für den präventiven Effekt in der Sekundärprävention des Schlaganfalls eine tägliche Dosis zwischen 50-1600 mg ausreichend ist. [88] Da ab 150 mg mit zunehmenden Dosen sowohl das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen, als auch schwerwiegender und tödlicher Blutungskomplikationen ansteigt, sollte ASS mit einer Dosis von 100 mg/Tag verabreicht werden.

Bei der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern ist zu beachten, dass bei einer geplanten Thrombolysetherapie sowie in den ersten 24 Stunden nach einer Lysetherapie von einer Gabe abzusehen ist.

3.6.5. Vorbeugung und Verhinderung von Komplikationen

Ein erlittener Schlaganfall stellt eine Prädisposition für etliche medizinische Komplikationen wie zum Beispiel Pneumonien, tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien dar. Hiervor können,

wie bereits erwähnt, eine früh begonnene gezielte Physiotherapie und Logotherapie zur Diagnose und Therapie von möglichen Schluckstörungen bewahren, welche zu einer Aspirationspneumonie führen können. Gegebenenfalls können auch niedrig dosierte Heparine zum Einsatz kommen. Bei bakteriellen Infektionen soll eine frühzeitige und gezielte antibiotische Therapie eingeleitet werden.

Weitere lebensbedrohliche Komplikationen, die nach einem Schlaganfall auftreten können, sind zerebrale Einblutungen, ein raumforderndes Hirnödem und ein erhöhter intrakranieller Druck. Da die zerebralen Einblutungen im Wesentlichen auf die gerinnungshemmende Behandlung zurückzuführen sind (ASS, Heparin, Fibrinolyse), sollte bei Therapien, die in die Gerinnung eingreifen, stets eine Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden. Zum Anstieg des intrakraniellen Drucks durch die Entwicklung raumfordernder Hirnödeme kommt es vor allem im Rahmen von großen Infarkten im Carotis-, Mediastromgebiet und Kleinhirnininfarkten. Innerhalb von 24-48 Stunden kann es hier zur Entwicklung eines Hirnödems kommen und so den weiteren Krankheitsverlauf verschlimmern. Als Folge kann es, insbesondere bei jüngeren Patienten, nach zwei bis vier Tagen zur transtentoriellen Herniation, bis hin zur Hirnstammkompression und schlussendlich zum Tod kommen. [62] Um diese schwerwiegenden Komplikationen zu vermeiden, empfiehlt die AWMF-Leitlinie bei großen raumfordernden Mediainfarkten eine prophylaktische Entlastungsoperation innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn. Denn mittlerweile kann schon sehr früh und mit sehr hoher, ausreichender Wahrscheinlichkeit mittels zerebraler Bildgebung ein maligner Verlauf vorhergesagt werden. Zugleich führt diese Intervention zur Senkung der Mortalität und geht mit erhöhter Wahrscheinlichkeit einer geringeren Behinderung bei den Überlebenden einher. In einer Metaanalyse über raumfordernde Hemisphäreninfarkte war die Letalität bei dekompressiver Kraniotomie von 70-80% auf 20-40% reduziert, ohne dass dabei der Anteil schwer behinderter Überlebender erhöht war. [40] Die anfängliche Altersbegrenzung auf das Patientenkollektiv unter 60 Jahren, kann nicht mehr angegeben werden, denn in der Multicenter-Studie DESTINY II sank bei den über 60-jährigen die Sterblichkeit nach Entlastungsoperation von 73 auf 33%. Dabei ist jedoch zu beachten, dass viele der Patienten nur mit schweren, bleibenden Behinderungen überlebten, weshalb beim jeweiligen Patienten individuell von Ärzten, Angehörigen und eventuell dem Patienten selbst entschieden werden sollte, ob dieser Eingriff durchgeführt werden soll. [49]

Liegt kein raumfordernder Mediainfarkt vor beziehungsweise gibt es keine Indikation für eine

dekompressive Kraniektomie, besteht die Grundversorgung bei erhöhtem intrakraniellm Druck aus Oberkörperhochlagerung (30°), Schmerzbehandlung und Normalisierung der Körpertemperatur. Kommt es hierunter zur Entwicklung einer Hirndrucksymptomatik, kann eine intravenöse Osmotherapie mit Glycerol, Mannitol, Hyper-HAES- oder hypertonen Kochsalzlösung erfolgen. Dies führt jedoch in der Regel nur zur Aufschiebung anderer Maßnahmen. [22]

Durch die interventionelle Maßnahme einer Kraniektomie kann also die Überlebenswahrscheinlichkeit und das funktionelle Ergebnis im Vergleich zur konservativ medikamentösen Therapie verbessert werden. Zudem reduziert auch die Behandlung auf einer Stroke-Unit mit entsprechend erfahrener Personal die Komplikationsrate und verbessert somit auch die Prognose des Patienten. [22]

3.6.6. Rehabilitation

Die Rehabilitation nimmt einen wesentlichen Stellenwert in der medizinischen Therapie eines Schlaganfalls ein. Sie sollte bereits am Erkrankungstag begonnen werden. Sie umfasst ein auf das entsprechend vorhandene neurologische Defizit angepasstes Programm bestehend aus Physiotherapie, Ergotherapie, Logotherapie, neuropsychologische Übungen sowie auch psychologische Übungen. Die Neurorehabilitation ist also ein multimodales Konzept.

Das Ziel ist es, Komplikationen, die durch die Immobilität (Pneumonie, Dekubitus, Thrombose) verursacht werden können, zu verhindern. Dies kann durch Atemtherapie, frühzeitige Aktivierung von vorhandenen Restfunktionen, gegebenenfalls spezielle Lagerungs- und Aktivierungstechniken sowie frühzeitiges Erkennen und Therapieren von Schluckstörungen erreicht werden. [41] Außerdem zielt die Rehabilitation darauf ab, den Patienten darin zu unterstützen, seine Selbstständigkeit so weit wie möglich wiederzuerlangen und auch eine mögliche Berufswiedereingliederung zu fördern. Auch eine psychologische Unterstützung von Patient und dessen Angehörigen bildet einen wichtigen Baustein der Rehabilitation.

Mit dem gezielten systematischen Training der ausgefallenen Funktionen sollte möglichst frühzeitig begonnen werden, um die Plastizität des Gehirns maximal ausnutzen zu können. [24,62] Es ist zu beachten, dass ein zu früher Beginn eines intensiven Trainings zum Zeitpunkt der Akutphase zu einer schlechteren mittel- und langfristigen Prognose führen kann. [26] Die bereits angesprochene Plastizität ist im subakuten Stadium (beginnt nach circa 3 Wochen) deutlich verändert und wird in diesem Zusammenhang auch als postläsionelle Plastizität bezeichnet. In

diesem Zeitraum kann es zu einer deutlichen Verbesserung der Funktionen und Aktivitäten kommen. Eben dies setzt man in Zusammenhang mit der postläsionellen Plastizität. [25] In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass diese postläsionelle Plastizität circa 1-2 Wochen nach dem Ereigniss des Schlaganfalls startet und etwa 4 Wochen anhält. [10] Ob sich dies beim Menschen gleich verhält ist noch unklar. Es gibt jedoch Vermutungen, dass diese Phase beim Menschen bis zu 3-4 Monate nach der Läsion andauern kann. [56] Aber auch nach diesem subakuten Stadium, im chronischen Stadium, können auch weiterhin Funktionen und Aktivitäten erlernt werden. Denn nach der Phase der postläsionellen Plastizität weist das Gehirn weiterhin eine Plastizität auf, jedoch nur noch in etwa auf dem Level das vor dem Schlaganfall vorlag. [25]

3.7. Fragestellung

Die meisten Schlaganfälle die durch einen proximalen Mediaastverschluss oder T-Gabelverschlüsse verursacht wurden, zeichnen sich durch eine ausgeprägte klinische Symptomatik und somit durch einen hohen NIHSS aus. Daher liegt der Schwerpunkt der meisten großen Studien zum Thema der Therapie von Schlaganfallpatienten auf eben diesem Patientenkollektiv. Wie jedoch in einigen wissenschaftlichen Artikeln angedeutet, sollten auch all jene Patienten, die einen proximalen Verschluss aufweisen, aber nur eine schwach ausgeprägte Klinik zeigen und oft als sog. "Minor Stroke" eingestuft werden, genügend Beachtung geschenkt werden. Denn es gibt Hinweise darauf, dass Patienten die initial einen niedrigen NIHSS sowie einen nachgewiesenen proximalen Gefäßverschluss aufweisen, ein erhöhtes Risiko haben sich sekundär zu verschlechtern.

Zur Behandlung eines akuten Schlaganfalls gibt es derzeit zwei verschiedene therapeutische Ansätze, deren gemeinsames Ziel es ist, das jeweilig verschlossene Gefäß wieder zu rekanalisieren. Bis November 2015 war die i.v. Thrombolyse das einzige zugelassene Verfahren, bei dem in einem 4,5 Stunden Zeitfenster beim Fehlen von Kontraindikationen eingegriffen werden konnte. In neueren Studien konnte nun der Nutzen der mechanischen Rekanalisation bewiesen werden. In diesen konnte nachgewiesen werden, dass wie bereits seit vielen Jahren vermutet, insbesondere Patienten mit einem Carotis-T-Verschluss oder proximalem Verschluss der A. cerebri media von einer zeitnahen Rekanalisation sehr profitieren würden. Zumeist handelt es sich bei diesen Patienten um schwere Schlaganfälle. Deshalb sind die zentralen Themen dieser Arbeit proximale MCA- und T-Gabel-Verschlüsse. Der Schwerpunkt liegt dabei zum einen auf der Häufigkeit sowie dem jeweiligen Verlauf. Des Weiteren geht diese Arbeit der Frage nach, ob

Schlaganfallpatienten mit initial mildem neurologischen Defizit von einer therapeutischen Intervention profitieren könnten.

4. Methoden

4.1. Schweregrad der Erkrankung und Beurteilung des klinischen Verlaufs

Zur Beurteilung des klinischen Verlaufs beziehungsweise des Outcomes der Schlaganfallpatienten wurden in dieser Studie zwei weit verbreitete und in anderen Studien oft verwendete Messinstrumente verwendet. Dabei handelt es sich zum einen um den NIHSS und zum anderen um die modifizierte Rankin Skala.

4.1.1. NIHSS

Der NIHSS wurde vom National Institutes of Neurological Disorder and Stroke für Schlaganfall Studien konzipiert. [13] Dabei ist das Ziel, eine systematische, qualitative Einschätzung über das des neurologischen Defizits eines Patienten mit akutem Schlaganfall zu ermöglichen. Dies erfordert zusätzlich eine entsprechende Schulung des Personals. Mit einer nichtlinearen Ordinalskala, die zwischen 0 und 42 Punkte umfasst, erfolgt die neurologische Beurteilung vom Grad des Bewusstseinszustandes, Augenbewegungen, Gesichtsfeld, Motorik des Gesichts (Fazialisparese), Motorik von oberen und unteren Extremitäten, Ataxie, Sensibilität, Dysarthrie und Neglect. [13]

Maximal können jedoch nur 40 Punkte erreicht werden, da bei einem komatösen Patienten beim Unterpunkt der Ataxie per Definition 0 Punkte ("keine Ataxie") gezählt werden.

1. Bewusstseinsgrad:

a) Bewusstseinsgrad:

- (0) wach, genau antwortend
- (1) somnolent (durch geringe Stimulation weckbar)
- (2) soporös (benötigt wiederholte Stimulation, um aufmerksam zu werden, oder ist lethargisch und reagiert auf starke oder schmerzhaft Stimulationen mit gezielten Bewegungen)
- (3) Koma (antwortet nicht oder nur mit motorischen Reflexen oder automatischen Antworten)

b) Bewusstseinsgrad – Fragen:

- (0) beide Antworten richtig
- (1) eine Antwort richtig oder Patient kann nicht sprechen wegen Dysarthrie oder

Intubation

- (2) keine Antwort richtig oder aphasischer Patient oder stuporöser Patient

c) Bewusstseinsgrad – Befehle:

- (0) beide Befehle richtig ausgeführt
- (1) einen Befehl richtig ausgeführt
- (2) keinen Befehl richtig ausgeführt

2. Augenbewegungen:

- (0) keine Blicklähmung
- (1) partielle Blicklähmung (abnormal bei beiden Augen bei okulozephalem Manöver oder abnormal bei einem Auge)
- (2) starke Abweichung oder komplette Blickparese beider Augenbewegungen

3. Gesichtsfeld:

- (0) normal oder monookulare Blindheit ohne Gesichtsfelddefizit des anderen Auges
- (1) Quadrantenanopsie
- (2) komplette Hemianopsie
- (3) Blindheit (auch kortikale Blindheit)

4. Motorik des Gesichts (Fazialisparese):

- (0) normale, symmetrische Bewegung
- (1) geringe Parese (glatte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lachen)
- (2) komplette oder fast komplette Parese der unteren Gesichtshälfte
- (3) komplette Parese im unteren und oberen Gesichtsbereich

5. Motorik des rechten Arms:

- (0) kein Absinken in 10s
- (1) Absinken nach weniger als 10s, aber ohne die Unterlage zu berühren
- (2) Patient kann den Arm halten, aber nicht vollständig extendieren oder der Arm sinkt nieder und berührt die Unterlage
- (3) keine Anstrengung gegen die Schwerkraft möglich
- (4) keine Bewegung möglich (Plegie)
- (x) nicht beurteilbar

6. Motorik des linken Arms:

- (0) kein Absinken in 10s

- (1) Absinken nach weniger als 10s, aber ohne die Unterlage zu berühren
- (2) Patient kann den Arm halten, aber nicht vollständig extendieren oder der Arm sinkt nieder und berührt die Unterlage
- (3) keine Anstrengung gegen die Schwerkraft möglich
- (4) keine Bewegung möglich (Plegie)
- (x) nicht beurteilbar

7. Motorik des rechten Beins:

- (0) kein Absinken in 5s
- (1) Absinken nach weniger als 5s, aber ohne die Unterlage zu berühren
- (2) partielle Überwindung der Schwerkraft (Patient kann das Bein halten, aber nicht vollständig extendieren oder das Bein sinkt nieder und berührt die Unterlage)
- (3) keine Überwindung der Schwerkraft möglich
- (4) keine Bewegung möglich (Plegie)
- (x) nicht beurteilbar

8. Motorik des linken Beins:

- (0) kein Absinken in 5s
- (1) Absinken nach weniger als 5s, aber ohne die Unterlage zu berühren
- (2) partielle Überwindung der Schwerkraft (Patient kann das Bein halten, aber nicht vollständig extendieren oder das Bein sinkt nieder und berührt die Unterlage)
- (3) keine Überwindung der Schwerkraft möglich
- (4) keine Bewegung möglich (Plegie)
- (x) nicht beurteilbar

9. Ataxie:

- (0) keine Ataxie oder Plegie
- (1) vorhanden in einer Extremität
- (2) vorhanden in 2 oder mehr Extremitäten
- (x) nicht beurteilbar

10. Sensibilität:

- (0) Normal
- (1) partielle Verluste (Patient bemerkt Berührung auf der betroffenen Seite weniger als auf der gesunden Seite oder Patient bemerkt eine Berührung, aber nicht die Spitze)

auf der betroffenen Seite oder Patient reagiert nur auf schmerzhaften Stimulus)

- (2) schwerer oder völliger Verlust (Patient bemerkt die Berührung nicht)

11. Sprache:

- (0) normal
- (1) milde bis mäßige Aphasie (Paraphasien, Wortverwechslungen), Kommunikation möglich
- (2) schwere Aphasie, Kommunikation weitgehend unmöglich
- (3) stumm, globale Aphasie

12. Dysarthrie:

- (0) normale Artikulation
- (1) milde bis mäßige Dysarthrie (einzelne Wörter verwaschen)
- (2) nahezu unverständlich oder schlecht
- (x) nicht beurteilbar

13. Neglekt:

- (0) kein Neglekt
- (1) Neglekt in einer Modalität (z.B. visuell oder taktil) oder Hemineglekt
- (2) kompletter Neglekt oder Hemineglekt in mehr als einer Modalität (nimmt die eigene Hand nicht wahr oder orientiert sich nur zur einen Seite)

4.1.2. Modifizierte Rankin – Skala

Der Modified Rankin Scale (mRS) findet Verwendung zur Erfassung des global funktionellen Outcomes von Schlaganfall-Patienten. [74] Mit der mRS wird die Einschränkung bei der Ausübung täglicher Aktivitäten nach einem Schlaganfall mit einer 7-stufigen Ordinalskala von 0 bis 6 erfasst.

Dabei werden Werte < 2 nach einem Schlaganfall in der Forschung in diesem Bereich als gutes funktionelles Endergebnis gewertet, bei dem es dem Patienten möglich sein sollte, seinen Alltag eigenständig erledigen zu können.

Grad 0: keinerlei Symptome

Grad 1: keine signifikante Beeinträchtigung trotz Symptomen (kann alle gewöhnlichen Aufgaben und Aktivitäten ausführen)

Grad 2: leichte Beeinträchtigung (kann nicht mehr alle früheren Aktivitäten ausführen, kann

aber nach den eigenen Dingen ohne fremde Hilfe schauen)

Grad 3: mäßige Beeinträchtigung (braucht etwas Hilfe, kann aber ohne Hilfe gehen)

Grad 4: mäßig schwere Beeinträchtigung (ohne Hilfe gehunfähig, braucht für Körperhygiene Hilfe)

Grad 5: schwere Beeinträchtigung (bettlägerig, inkontinent, braucht ständige Pflege und Aufmerksamkeit)

Grad 6: Tod

4.1.3. Apparative Diagnostik - radiologische Verfahren

4.1.3.1. Kranielle Computertomographie

Die kranielle Computertomographie (CCT) bildet in der Schlaganfalldiagnostik einen unverzichtbaren Bestandteil. In den meisten Zentren ist die kranielle Computertomographie die primäre Bildgebungsmodalität. Diese Methode ermöglicht zwischen intrazerebraler Blutung und einem ischämischen Infarkt zu differenzieren sowie die Lokalisation, Art, Alter und Ausdehnung des Infarkts festzustellen. Auch frühe Infarktzeichen bei schweren, schlecht kollateralisierten Ischämien sowie ältere Infarktnarben können nachgewiesen werden. Daraus lassen sich entsprechend verschiedene Therapieansätze ableiten.

Das Grundprinzip eines Computertomographen (CT) beruht auf einer ring- bzw. spiralförmigen Abtastung des jeweiligen Zielobjekts durch die von einer Röntgenröhre erzeugten Röntgenstrahlen. Diese werden dann durch die verschiedenen Gewebe, Knochen und Liquor des Gehirns unterschiedlich stark absorbiert und schließlich von einem sich gegenüber befindenden Detektor registriert. Aus den Messdaten werden durch einen Computer die jeweiligen Gewebedichten berechnet und so dann ein Analogbild auf dem Bildschirm erzeugt. Der akquirierte Volumendatensatz zeigt also die verschiedenen Röntgenabsorptionswerte entsprechend der Gewebedichten. Diese werden in Hounsfield-Einheiten (HE) angegeben, die Skala reicht von -1000 bis +3000HE, dabei ist für Wasser ein Wert von 0 HE definiert. Daraus resultierend werden pathologische Befunde entsprechend ihrer Dichte im Vergleich zum Parenchym des Gehirns entweder als hypo-, iso- oder hyperdense Veränderung beschrieben.

Neben der nativen CT-Technik gibt es auch die CT-Angiographie, die als eine weitere Bildgebungstechnik für die Evaluation eines akuten Schlaganfalls herangezogen werden kann. Hierbei können durch eine zusätzliche intravenöse Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel als

Bolus die Gefäße dargestellt werden. Nach entsprechender Rekonstruktion kann ein 3D-Bild visualisiert werden, in dem der Gefäßstatus der Hirngefäße plastisch dargestellt wird, was es ermöglicht, Stenosen oder Gefäßverschlüsse zu beurteilen.

4.1.3.2. Magnetresonanztomographie

Im Gegensatz zur CT erfolgt das Kernspin ohne Anwendung von ionisierenden Strahlen. Das Bild wird durch Einsatz eines starken Magnetfeldes erstellt. Bei Protonen und/oder Neutronen handelt es sich um magnetische Dipole die einen Kernspin (spontanen Eigendrehimpuls) besitzen. Wird nun ein homogenes Magnetfeld angelegt, ordnen sich die Atomkerne entlang der Feldrichtung aus und führen sogenannte Präzessionsbewegungen aus, was bedeutet, dass sie Kreiselbewegungen um die Feldlinien ausführen. Werden Protonen elektromagnetischer Energie in Form von Radiowellen einer bestimmten Frequenz (Resonanz- oder Larmorfrequenz) ausgesetzt, so nehmen die im magnetischen Feld ausgerichteten Protonen Energie auf und drehen sich gegen das Magnetfeld. Im darauffolgenden Prozess der sog. Relaxation wird die resorbierte Energie von den Protonen wieder freigegeben, was bewirkt, dass diese wieder an ihre ursprüngliche Ausrichtung im Magnetfeld zurückfallen. Dabei wird die Relaxationsgeschwindigkeit durch gewebspezifische Konstanten, der T1- und T2- Relaxationszeit, bestimmt. Bei der Relaxation induzieren die Protonen eine Spannung, die dann als MR-Signal mit einer Spule gemessen werden kann. Dabei ist das von der Spule gemessene Signal neben der Relaxationszeit auch von der Dichte der Protonen (Wasserstoffionen) abhängig. Das MRT- Bild entsteht schließlich durch komplexe Berechnungen, die eine kartographische Darstellung dieser MR-Signale ermöglichen. Verschiedene Gewebe werden jeweils in verschiedenen Farbkodierungen (meist Grautöne) dargestellt. Eine erhöhte Signalintensität wird hier als hyperintens bezeichnet und wird in einem hellen Grauton, bis hin zu weiß abgebildet. Dementsprechend äußert sich eine niedrige Signalintensität als dunkler Grauton bis hin zu schwarz.

5. Methodik

5.1. Patienten

Die vorliegende retrospektive Studie umfasst primär alle Patienten im Zeitraum von Januar 2012 bis einschließlich September 2014, die zur Akutbehandlung eines neu aufgetretenen Schlaganfalls in die neurologische Klinik des Universitätsklinikums Homburg kamen, einen Mediainfarkt erlitten und eine entsprechende Bildgebung erhielten. Um die entsprechenden Patientenfälle zu finden, wurde auf das im Universitätsklinikum verwendete klinische Dokumentationssystem SAP®-Programm zurückgegriffen. Mittels der entsprechend verschlüsselten ICD-10 Codes, dem klinikinternen Bildablage- und Kommunikationssystem (PACS) und Recherche der digitalen Patientenakte, konnten die gesuchten Patienten aus dem gesamten Patientenkollektiv herausgefiltert werden. Außerdem wurden alle weiteren benötigten Informationen wie Lokalisation des Verschlusses, NIHSS, mRS, Laborwerte etc. erfasst. Alle Patienten wurden mit Hilfe von Microsoft Office Excel® in einer Tabelle zusammengefasst. Patienten, die innerhalb des untersuchten Zeitraums mehrfach wegen eines Schlaganfalls stationär waren, wurden als ein Fall behandelt, haben die Fallzahl also nicht zusätzlich erhöht.

5.2. Aufbau der Studie

Alle Patienten dieser Studie erlitten einen Schlaganfall im Stromgebiet der A. cerebri media. Unmittelbar nach Eintritt des Ereignisses beziehungsweise nach Erreichen des Krankenhauses wurde eine Bildgebung mit Darstellung der Gefäße durchgeführt. Mittels Recherche der Arztbriefe und bei unzureichender Dokumentation durch Zugriff mit dem PACS-System auf die entsprechenden Bilder konnten die Patienten weiter nach Verschluss in der T-Gabel, M1-, M2- oder M3-Segment unterteilt werden und Patienten ohne entsprechenden Verschluss ausgeschlossen werden. Dabei werden in dieser Arbeit Verschlüsse im M1- und M2- Segment der A. cerebri media als proximal eingestuft. Unter den verbleibenden Patienten, die einem entsprechenden Verschluss zugeordnet werden konnten, wurde mittels Ermittlung des Zeitfensters weiter differenziert und selektiert. Es erfolgte eine Unterteilung in ein Patientenkollektiv, das erst nach über 6 Stunden in das Klinikum aufgenommen wurde und eines, dass innerhalb eines Zeitfensters von ≤ 6 Stunden aufgenommen wurde, beziehungsweise bei denen es sich um einen sog. Wake-Up Stroke handelt.

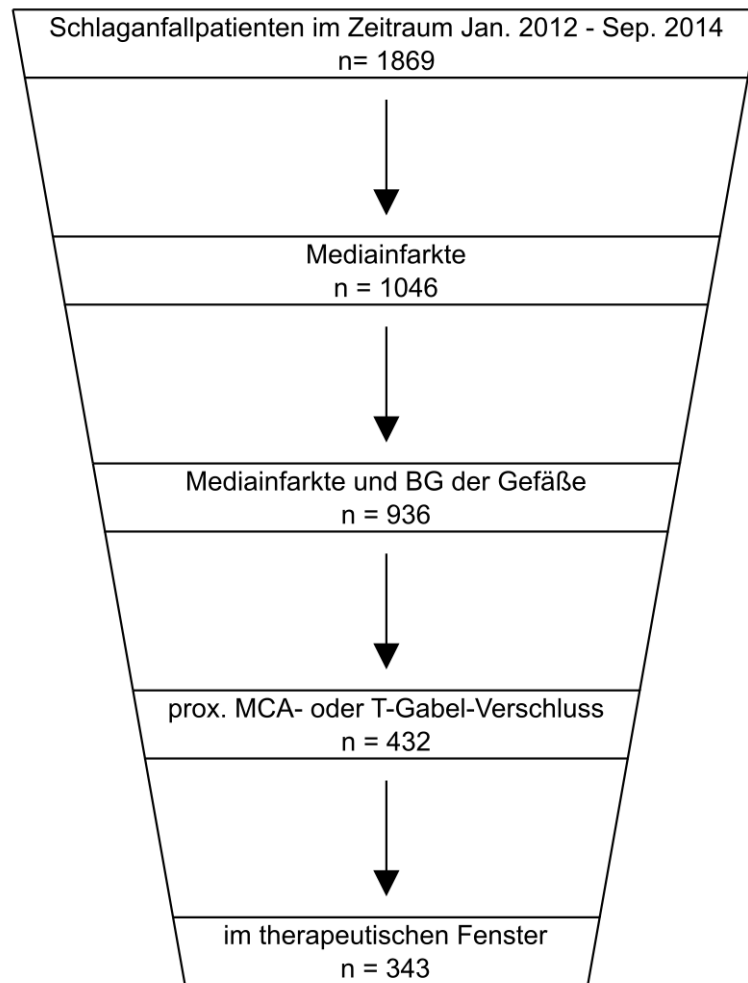


Abbildung 3: Grafische Darstellung des Filterungsvorgangs

Von allen Patienten mit der geforderten Bildgebung wurden durch Aktenstudium und Einsicht in die Notarztprotokolle die weiteren Parameter erhoben:

- Alter und Geschlecht des Patienten
- Zeitpunkt des Symptombeginns
- Schweregrad der Klinik bei Aufnahme sowie bei Entlassung durch Erfassung des NIHSS und mRS
- Gefäßverschluss und falls vorhanden dessen Lokalisation: Bei fehlender Dokumentation im Arztbrief wurde dies durch Zugriff auf PACS in Erfahrung gebracht
- therapeutisches Vorgehen
- das Zeitintervall bis zum Therapiebeginn (Lyse/mechan. Thrombektomie): wurde entweder aus dem Arztbrief oder dem in der Patientenakte befindlichen Lyseprotokoll

entnommen. Bei mechanischer Rekanalisation wurde bei ungenauer Dokumentation die erste Serie mit Darstellung der intrakraniellen Gefäße als Beginn der Rekanalisation festgelegt

- kam es zu Verschlechterungen?
 - Zeitpunkt der Verschlechterung
 - therapeutisches Vorgehen
- kardiovaskuläre Risikofaktoren: DM, aHT, Hyperlipidämie, Vorhofflimmern, etc.
- Vormedikation (Thrombozytenaggregationshemmer, orale Antikoagulantien)
- Ätiologie des Schlaganfalls: Makroangiopathie, kardiogene Embolie, Mikroangiopathie, unklare Genese, andere Ursache
- Blutdruckwerte bei Aufnahme, nach 6 Stunden, 12 Stunden und 24 Stunden
- Tod des Patienten

5.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Funktionen von Microsoft Office Excel® sowie dem Programm PSPP (Version: 0.10.1-g1082b8). Bei auffallenden Abweichungen der Daten oder keiner Plausibilitäten erfolgte eine nachträgliche Überprüfung sowie eine Rekonstruktion einzelner Fälle zur Klärung.

Wie bereits erwähnt, kam es aufgrund der retrospektiven Erfassung der Daten zu einigen Datenlücken. Es wurde der Mittelwert mit Standardabweichung gebildet, sowie der Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Nominal- und ordinalskalierte Variablen wurden als Anzahl sowie prozentualen Anteil dargestellt.

6. Ergebnisse

6.1. Probleme bei der Datenerhebung

Aufgrund der bereits erwähnten Retrospektive konnte nur auf die angelegte Dokumentation zurückgegriffen werden, da diese jedoch nicht an allen Stellen vollständig vorgenommen wurde, war eine Erhebung aller Werte nicht bei jedem Patienten möglich. Zudem mussten 110 Patienten von der Studie ausgeschlossen werden, da bei diesen initial keine Bildgebung mit Darstellung der Gefäße durchgeführt wurde.

6.2. Einteilung der zu untersuchenden Gruppe

In dem untersuchten Zeitraum erlitten insgesamt 1868 Patienten einen Schlaganfall, darunter 1046 einen Mediainfarkt und davon wurde wiederum bei 936 Patienten die entsprechende Bildgebung (CTA, MRA oder DSA) direkt nach Aufnahme durchgeführt. Von diesen 936 Patienten wiesen 432 Patienten ein entsprechendes Korrelat, also einen Carotis-T- oder proximaler Mediaastverschluss im M1- oder M2- oder M3-Segment in der Bildgebung auf und konnten der genaueren Auswertung unterzogen werden.

6.2.1. Unterteilung nach Verschlusslokalisation

Insgesamt	936
Mit nachgewiesenem Gefäßverschluss	432 (46%)
M1- Segment	243 (56%)
M2- Segment	116 (27%)
M3-Segment	11 (3%)
T-Gabel	61 (14%)
Andere	504 (54%)

Tabelle 1: Verteilung Lokalisation

Tabelle 1 zeigt die Verteilung der verschiedenen Verschlusslokalisationen. Von den insgesamt 936 Patienten, die nach Aufnahme in die Klinik eine Bildgebung ihrer Gefäße erhielten, konnte bei 432 Patienten, also bei 46% der Untersuchten, entweder ein Gefäßverschluss im M1-, M2-, M3- oder ein T-Gabel-Verschluss nachgewiesen werden. Bei 224 Patienten, also 52% dieser Verschlüsse lag ein Verschluss im M1-Segment vor. Im M2-Segment konnte bei 116 Patienten und somit 27% ein Verschluss festgestellt werden. T-Gabel-Verschlüsse waren bei 14% der

Patienten (61) nachzuweisen. Nur die am weitesten proximal gelegenen, im M3-Segment lokalisierten Verschlüsse waren mit 11 Fällen (3%) am seltensten vertreten.

6.3. Demographische Daten

Das Durchschnittsalter betrug $71 \pm 13,6$ Jahre in einem Bereich von 19-97 Jahren und einem Median von 74 (63-81) Jahren. Unter allen Patienten mit Media-Infarkt waren 46,2% Frauen. Hierbei zeigte sich das Durchschnittsalter dieser mit $74 \pm 13,3$ und einem Median von 77 (69-84) Jahren höher als das der Männer mit einem Mittelwert von $69 \pm 13,2$ Jahren und einem Median von 71 (61 - 78) Jahren.

Betrachtet man die Altersverteilung in der Gruppe mit nachgewiesenem Verschluss genauer und nimmt eine Unterteilung in Abhängigkeit der Schwere der Klinik vor, so war das durchschnittliche Alter in der Gruppe mit niedrigem NIHSS (≤ 4) $72 \pm 16,5$ Jahre, während es in der anderen Gruppe (NIHSS > 4) $76 \pm 13,9$ Jahre betrug.

Nimmt man nun noch eine Unterteilung in der Gruppe mit einem NIHSS ≤ 4 Punkte in mit und ohne sekundäre Verschlechterung vor, so weisen die Patienten ohne sekundäre Verschlechterung ein mittleres Alter von 72 ± 16 Jahren auf. Die Patientengruppe, bei der es zu einer sekundären Verschlechterung kam, wies ein jüngeres mittleres Alter von $66 \pm 18,76$ Jahren auf.

6.4. Ätiologie

TOAST-Klassifikation	
kardio-embolisch	425 (45,4%)
makroangiopathisch	345 (36,9%)
mikroangiopathisch	75 (8%)
kryptogen	71 (7,6%)
andere Ursache	20 (2,1%)

Tabelle 2: TOAST-Klassifikation

Die Tabelle 2 zeigt die ätiologische Verteilung aller Mediainfarkte nach den TOAST-Kriterien. Die beiden größten Gruppen bilden die Schlaganfälle kardio-embolischer sowie makroangiopathischer Genese mit 45,4% beziehungsweise 36,9%. Mikroangiopathische Schlaganfälle treten unter 8% der Mediainfarkt-Patienten auf. Bei etwa gleich vielen Patienten mit 7,6% konnte keine Ursache eruiert werden. Andere Ursachen lagen bei 2,1% vor.

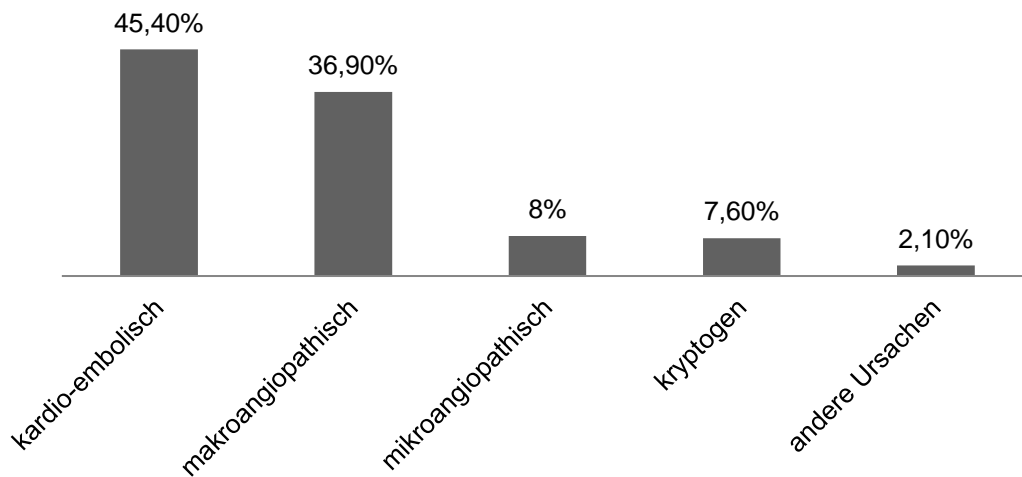


Abbildung 4: Ursachen

6.5. Schweregrad bei Aufnahme

6.5.1. Gemessen am NIHS-Score

	Mittelwert	Median
Gesamt (n = 936)	10 ± 9	7 (3-14)
nach Lokalisation		
M1 (n = 224)	13 ± 10	12 (5,5-18)
M2 (n = 117)	10 ± 8,5	7,5 (4-15)
M3 (n = 11)	6 ± 5	6 (0,75-9,5)
T-Gabel (n = 61)	18 ± 10	16 (11,75-25)
andere (n = 504)	7 ± 7	4 (2-10)

Tabelle 3: NIHS-Score

Die Tabelle 3 stellt die Aufnahmewerte bezüglich NIHS und der mRS unter Berücksichtigung der Lokalisation des Verschlusses dar. Der bei Aufnahme ermittelte Wert der NIHS-Skala lag in der gesamten Gruppe im Median bei 7 Punkten mit einem Interquartilsabstand von 3-14 Punkten. Nimmt man die Unterteilung nach Gefäßlokalisierung vor, ist der Median mit 16 (11,75-25) Punkten bei einem Verschluss der T-Gabel am Größten. Verschlüsse im M1-Segment haben im Median einen Wert von 12 (5-18,5) Punkten auf der NIHS-Skala. Die noch distaler gelegenen M2- und M3-Verschlüsse haben mit einem Median von 7,5 (4-15) Punkten und 6 (0,75-9,5) Punkten den geringsten medianen NIHS-Wert bei Aufnahme. Bei den übrigen 504 Patienten ohne entsprechend einzuordnende Gefäßlokalisierung liegt der Median des NIHS-Wertes bei 4 (2-10).

Punkten.

6.5.2. Gemessen am mRS

	Median
Gesamt (n = 936)	4 (2-5)
nach Lokalisation	
M1 (n = 224)	5 (3-5)
M2 (n = 117)	4 (3-5)
M3 (n = 11)	4 (3-4)
T-Gabel (n = 61)	5 (4-5)
andere (n = 504)	3 (2-4)

Tabelle 4: mRS

Auch bei Betrachtung der Werte der modifizierten Rankin-Skala zeigt sich bei Verschluss der T-Gabel und des M1-Segments der höchste Median mit 5 Punkten und einem Interquartilsabstand von 4-5 Punkten beziehungsweise bei M1-Verschläüssen 3-5 Punkten. M2-, M3-, und M1/2-Verschlässe haben einen Median von 4 und einen Interquartilsabstand von jeweils 3-5, 3-4 und 3-4,8. Bei den Patienten, die in der Bildgebung keinen Verschluss aufwiesen, war der Median bei 3 (2-4) Punkten auf der mRS.

6.6. Medizinische Vorgeschichte

	alle Mediainfarkte mit Bildgebung der Gefäße (n = 936)	prox. Verschluss + NIHSS ≤ 4 (n = 99)	prox. Verschluss + NIHSS > 4 (n = 333)
aHT	700 (75%)	72 (73%)	252 (76%)
DM	254 (27%)	21 (21%)	90 (27%)
Nikotin	174 (19%)	20 (20%)	52 (15,6%)
KHK	184 (20%)	20 (20%)	57 (17%)
pAVK	53 (6%)	7 (7%)	17 (5%)
VHF	266 (28%)	28 (28%)	133 (40%)
Hyperlipidämie			
Keine Bestimmung erfolgt	117 (12,5%)	8 (8%)	70 (21%)
Cholesterin > 200mg/dl	218 (23,3%)	24 (24%)	57 (17%)
Cholesterin < 200mg/dl	601 (64,2%)	67 (68%)	206 (62%)
Thrombozyten- aggregationshemmer	430 (46%)	46 (46,5%)	145 (44%)

Tabelle 5: medizinische Vorgeschichte

Die Tabelle 5 bildet die medizinische Vorgeschichte der Patienten ab. Sie beinhaltet kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie (aHT), Diabetes mellitus (DM), den Nikotin-Konsum, Hyperlipidämie sowie weitere Vorerkrankungen, die das kardiovaskuläre System betreffen wie beispielsweise die koronare Herzkrankheit, die periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Vorhofflimmern. Des Weiteren wird dargestellt, ob bereits vor dem Ereignis des Schlaganfalls eine blutverdünnende Medikation bestanden hat. Auch wurde die Patientengruppe mit proximalem Gefäßverschluss nach dem Schweregrad (NIHSS ≤ 4 Punkte, bzw. > 4 Punkte) unterteilt. Außerdem wurde ausgewertet, wie viele Patienten bereits vor dem Schlaganfall eine blutverdünnende Therapie erhalten haben sowie das verwendete Medikament.

Unter allen Mediainfarkten wiesen 75% der Patienten eine arterielle Hypertonie auf, dies entspricht 700 Patienten. Bei Unterteilung nach Schweregrad anhand des vorliegenden NIHSS in eine erste Gruppe mit proximalem Verschluss und einem NIHSS > 4 Punkten. Diese weisen mit 50% häufiger eine arterielle Hypertonie auf als die zweite Gruppe mit einem NIHSS ≤ 4 Punkte. In dieser Gruppe wiesen nur 72 Patienten eine arterielle Hypertonie auf, bei einer Gruppengröße

von $n = 99$ entspricht dies 73%.

Ein Diabetes Mellitus lag insgesamt bei 254 Patienten vor (27%). In der ersten Gruppe ($\text{NIHSS} \leq 4$ Punkte) wiesen 21 Patienten (21%), in der zweiten Gruppe ($\text{NIHSS} > 4$) 90 Patienten (27%) einen Diabetes auf.

174 Patienten aller Mediainfarkte wiesen in ihrer Anamnese einen Nikotinkonsum auf, was etwa 19% betrifft. Auch hier wiesen die Patienten der zweiten Gruppe mit einem $\text{NIHSS} > 4$ Punkte mit 15,6% (52 Patienten) im Vergleich zu der ersten Gruppe mit schwächerer Klinik mit 20% (20 Patienten) häufiger einen Nikotinkonsum auf.

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen im Sinne einer koronaren Herzkrankheit bestand insgesamt bei 184 Patienten, was 20% ausmacht. Eine pAVK konnte bei 6%, also 53 aller Mediainfarkte, vorgefunden werden. Unterteilt in die Gruppen, hatten in der Gruppe mit einem $\text{NIHSS} \leq 4$ Punkte 20 der 99 Patienten eine KHK (20%). In der anderen Gruppe ($\text{NIHSS} > 4$ Punkte) waren es 57 Patienten, was bei 333 Patienten 17% ausmacht. Auch eine pAVK lag prozentual bei der Gruppe mit niedrigerem NIHSS mit 7% etwas häufiger vor als bei der anderen mit 5%.

Die Auswertung, ob eine Hyperlipidämie vorlag, konnte nur bei 819 Patienten vorgenommen werden, da bei den übrigen Patienten keine Bestimmung des Cholesterins erfolgt war. Eine Hypercholesterinämie war definiert als Cholesterinwerte über 200mg/dl. Dies lag bei 218 Patienten, also 23,3% vor. Bei 64,2%, 601 Patienten, wurden keine erhöhten Cholesterinwerte gefunden.

Von allen Patienten mit Mediainfarkt haben 430 Patienten bereits vor dem Ereignis des Schlaganfalls eine medikamentöse Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern erhalten, was 46% entspricht.

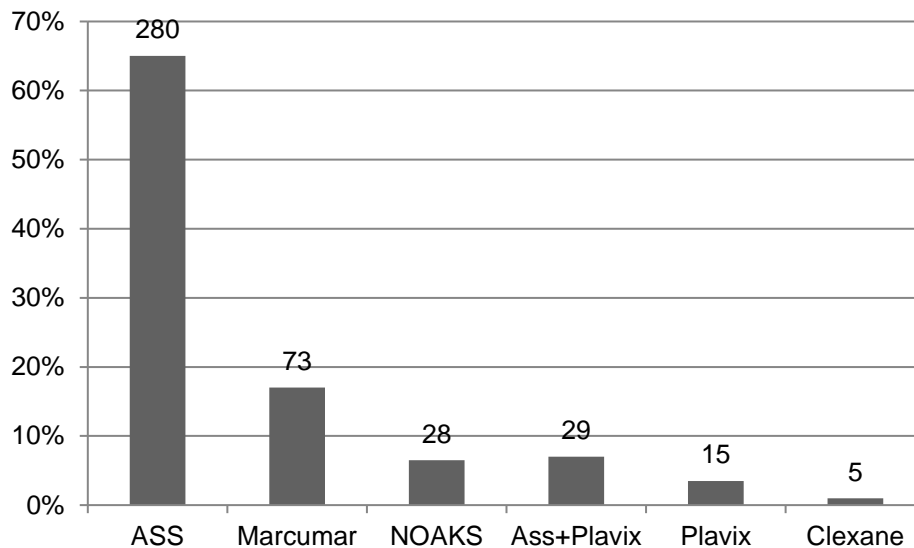


Abbildung 5: Medikamente

Unter den Patienten mit blutverdünnender Therapie erhielt der größte Anteil mit 280 Patienten ASS, 73 Patienten erhielten Marcumar, 28 Patienten NOAKS, 29 Patienten eine Kombination aus ASS+Plavix (Clopidogrel), 15 Patienten Plavix und 5 Patienten Clexane.

6.7. Therapeutische Intervention

Bei der Auswertung der therapeutischen Intervention wurden nur jene Patienten berücksichtigt, die in der Klinik innerhalb des therapeutischen Zeitfensters eintrafen. Von den 936 Patienten mit Media-Infarkt wurden 680 Patienten (73%) innerhalb des therapeutischen Zeitfensters von 6 Stunden eingeliefert, beziehungsweise handelt es sich um einen sogenannten WakeUp Stroke.

	insgesamt n = 680	durchschnittlicher NIHSS	Median(NIHSS)
IVT	139 (20,4%)	9,3 ± 7,8	7 (4-13)
mechan.Rekanalisation	152 (22,4%)	14,8 ± 10,5	13 (7-20)
IVT+mechan.Rakanalisation	119 (17,5%)	14,6 ± 8,9	14 (8-19)
nur Sekundärprävention	270 (39,7%)	7,4 ± 8,9	5 (2-9)

Tabelle 6: Therapeutische Interventionen

Tabellarisch wird in Tabelle 6 die Verteilung der jeweils durchgeführten Therapie aufgezeigt. Zudem ist der durchschnittliche klinische Schweregrad bei Aufnahme ins Krankenhaus abgebildet.

Der größte Anteil der Patienten mit 270 Patienten (39,7%) erhielt ausschließlich eine

Sekundärprävention. Diese Patientengruppe hatte bei Aufnahme durchschnittlich einen NIHSS von $7,4 \pm 7,9$ Punkten bei einem Median von 5 (2-9) Punkten. 152 Patienten, was 22,4% entspricht wurden mechanisch rekanalisiert. Bei dieser Gruppe war der NIHS-Score bei einem Mittelwert von $14,8 \pm 10,5$ Punkten und einem Median von 13 (7-20) Punkten höher als bei denen, die nur Sekundärprävention erhielten. 20,5% der Patienten erhielten eine intravenöse Lysetherapie, was einer Zahl von 139 Patienten entspricht. Im Durchschnitt hatten diese einen NIHS-Score von $9,3 \pm 7,8$ Punkten bei einem Median von 7 (4-13). Den kleinsten Anteil mit 119 Patienten (17,5%) bildet die Patientengruppe, die eine Kombinationstherapie von systemischer Lysetherapie und mechanischer Thrombektomie erhielten. Diese Patientengruppe hatte initial einen durchschnittlichen NIHSS von $14,6 \pm 10,5$ Punkten und einen medianen NIHSS von 14 (8-19) Punkten.

6.7.1. Therapeutische Intervention in Abhängigkeit von der Lokalisation des Verschlusses

6.7.1.1. M1-Verschluss:



Abbildung 6: Therapeutische Intervention, M1-Verschluss

Von den Patienten mit M1- Verschluss erhielten 25 Patienten eine systemische Lysetherapie, was 12,4% entspricht. 60 Patienten, also 29,9%, wurden einer Kombinationstherapie aus Lyse und mechanischer Thrombektomie unterzogen. Eine mechanische Rekanalisation wurde bei 79 Patienten und somit 39,3% durchgeführt. 37 Patienten, also etwa 18,4%, erhielten ausschließlich eine Sekundärprophylaxe.

6.7.1.2. M2-Verschluss



Abbildung 7: Therapeutische Intervention, M2-Verschluss

Unter den 85 Patienten, die einen Verschluss im Bereich des M2-Segments aufwiesen, erhielten

23 Patienten eine systemische Lysetherapie. Dies entspricht etwa 27%. Jeweils bei 19 Patienten, also 22,4%, wurde entweder alleinig eine mechanische Rekanalisation oder eine Kombination aus Lysetherapie und mechanischer Thrombektomie durchgeführt. Bei 24 Patienten (28,2%) wurde nur eine Sekundärprävention durchgeführt.

6.7.1.3. M3-Verschluss

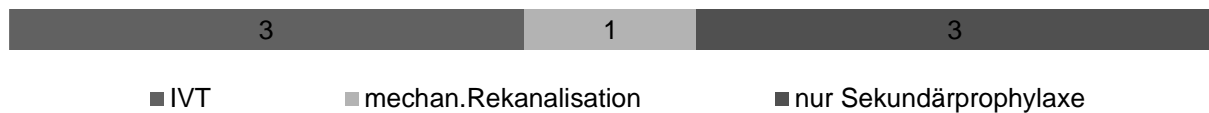


Abbildung 8: Therapeutische Intervention, M3-Verschluss

Befand sich die Okklusion im etwas weiter distal gelegenen M3-Segment, so wurde bei 3 von 7 Patienten, also bei 42,8%, nur eine Sekundärprävention durchgeführt. Bei einem Patienten (14,4%) wurde eine mechanische Thrombektomie durchgeführt. 3 Patienten, entsprechend 42,8%, wurden lysiert.

6.7.1.4. T-Gabel

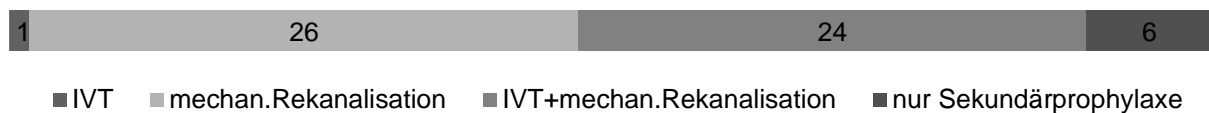


Abbildung 9: Therapeutische Intervention, T-Gabel-Verschluss

Verschlüsse, die im Bereich der T-Gabel lokalisiert waren, hatten am häufigsten eine mechanische Rekanalisation zur Folge. Etwa 45,6% der Patienten, die einen solchen Verschluss aufwiesen, also 26 Patienten wurden mechanisch rekanalisiert. 24 Patienten, 42,1%, wurden mit einer Kombination aus systemischer Lyse und mechanischer Thrombektomie behandelt. 10,5%, also 6 Patienten, erhielten nur eine Sekundärprävention und ausschließlich ein Patient erhielt eine IVT (1,8%).

6.7.1.5. Andere

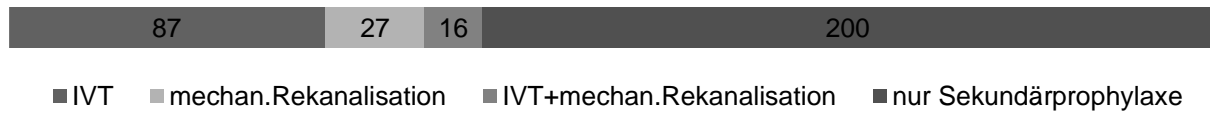


Abbildung 10: Therapeutische Intervention, Anderer

Von den 330 Patienten, die unter die Kategorie "andere" fallen, bei denen also kein Verschluss beziehungsweise ein Verschluss einer anderen Lokalisation festgestellt wurde, erhielten mit 60,5%, 200 Patienten, ausschließlich eine Sekundärprävention. 16 Patienten (4,9%) wurden kombiniert mit einer Lyse und einer mechanischen Rekanalisation behandelt. 27 Patienten, also 8,2%, erhielten nur eine mechanische Thrombektomie. Die zweithäufigste Intervention nach Einleitung einer Sekundärprävention war die IVT, denn etwa 26,4%, was 87 Patienten entspricht, erhielten eine systemische Lyse.

	M1	M2	M3	T-Gabel	andere
IVT	25(12,4%)	23(27%)	3(42,8%)	1(1,8%)	87(26,4%)
mechan.Rekanalisation	79(39,3%)	19(22,4%)	1(14,4%)	26(45,6%)	27(8,2%)
IVT+mechan.Rekanalisation	60(29,2%)	19(22,4%)	0	24(42,1%)	16(4,9%)
nur Sekundärprophylaxe	37(18,4%)	24(28,2%)	3(42,8%)	6(10,5%)	200(60,5%)

Tabelle 7: Verteilung therapeutischer Interventionen

Tabelle 7 zeigt die Verteilung der therapeutischen Intervention in Abhängigkeit von der Lokalisation des Verschlusses.

6.8. Verschlechterungen

6.8.1. Anzahl der Verschlechterungen in Abhängigkeit von der Lokalisation

	Anzahl der Verschlechterungen
Gesamt (n = 680)	92 (13,5%)
Proximaler Verschluss (n = 343)	67 (19,5%)
M1 (n = 201)	40 (11,7%)
M2 (n = 85)	12 (3,5%)
T-Gabel (n = 57)	14 (4,1%)
Andere (n = 337)	26 (7,7%)

Tabelle 8: Verschlechterungen nach Lokalisation

In Tabelle 8 werden die Anzahl aller Verschlechterungen, sowie unterteilt nach der jeweiligen Lokalisation des Verschlusses abgebildet. Die Kategorie „Andere“ umfasst dabei all jene Patienten, die in der Bildgebung keinen entsprechenden Verschluss aufwiesen. Von der Gesamtheit der 680 Patienten, die innerhalb des therapeutischen Zeitfensters ins Krankenhaus aufgenommen wurden, haben sich sekundär 92 Patienten verschlechtert, was 13,5% entspricht. Von den Patienten, die einen Verschluss im Bereich des M1-, M2- oder im Bereich der T-Gabel aufwiesen, verschlechterten sich 22,5%, was einer absoluten Zahl von 67 Patienten entspricht. Unterteilt man die Verschlüsse weiter nach Lokalisation, wiesen solche im Bereich des M1-Segments sowohl absolut, mit 40 Fällen, sowie relativ zu den insgesamt 201 Verschlüssen des M1-Segments mit 11,7% den größten Anteil der Verschlechterungen auf. Im Bereich der T-Gabel wiesen 14 der insgesamt 57 Patienten eine Verschlechterung auf. Dies entspricht 4,1%. 12 Patienten bei denen es zu einer sekundären Verschlechterung kam, wiesen einen M2-Verschluss auf. Dies macht also 3,5% der Patienten mit sekundärer Verschlechterung und proximalem Gefäßverschluss aus. Unter den verbleibenden Patienten, die keinen oder keinen proximalen Verschluss aufwiesen, haben sich sekundär 26 Patienten der insgesamt 337 Patienten (7,7%) verschlechtert.

6.8.2. Zeitpunkt der Verschlechterung

	Medianer Verschlechterungszeitpunkt in Stunden	
insgesamt (n = 67)	5 (2,875 - 12)	fehlend n = 14
NIHSS \leq 4 (n = 13)	4,5 (3 - 12)	
andere (n = 54)	5 (2,1875 - 12)	fehlend n = 14

Tabelle 9: Zeitpunkt Verschlechterung

Die Tabelle 9 zeigt den medianen Zeitpunkt der Verschlechterung in Stunden nach Beginn der Symptome. Die gesamte Gruppe der Patienten mit proximalem Verschluss und sekundärer Verschlechterung verschlechterte sich im Median nach 5 Stunden und einem 1.Quartil von 2,875 Stunden und einem 3.Quartil von 12 Stunden. Dabei konnten jedoch 14 Patienten nicht mit einbezogen werden, da der genaue Verschlechterungszeitpunkt nicht eindeutig dokumentiert wurde. Die 13 Patienten, die initial einen NIHSS-Score von 4 Punkten aufwiesen, verschlechterten sich im Median nach 4,5 Stunden (3-12). Die übrigen Patienten, die unter "Andere" zusammengefasst werden, verschlechterten sich im Median nach 5 Stunden (2,1875-12). Von diesen 54 Patienten konnten 14 nicht mit einbezogen werden, da wie bereits oben erläutert der genaue Verschlechterungszeitpunkt nicht zu eruieren war.

6.8.3. Behandlung der Patienten mit sekundärer Verschlechterung

Therapie	Anzahl (n = 92)
nur Sekundärprävention	26
IVT	13
mechan. Thrombektomie	27
IVT+mech. Thrombektomie	26

Tabelle 10: Behandlung nach sekundärer Verschlechterung

Von den insgesamt 92 Patienten erhielten 26 Patienten ausschließlich eine Sekundärprävention. Das macht etwa 28,2% aller Patienten mit einer sekundären Verschlechterung aus. Bei 14,1%, 13 Patienten, wurde eine systemische Thrombolyse durchgeführt. Eine mechanische Thrombektomie erhielten 27 Patienten, was etwa 29,4% entspricht. Die Kombination von Lysetherapie und mechanischer Rekanalisation wurde bei 26 Patienten also 28,3% durchgeführt.

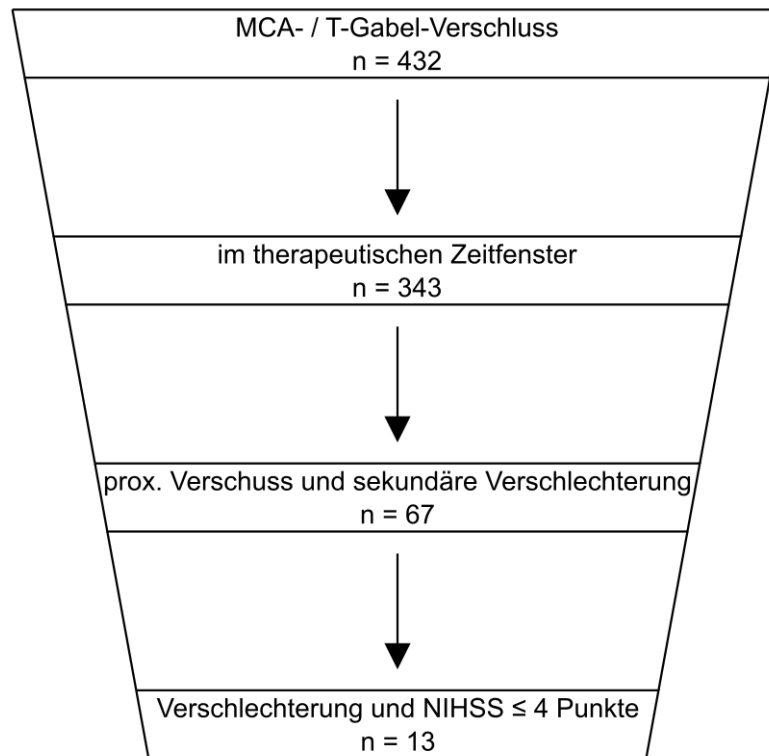


Abbildung 11: Graphische Darstellung des Filterungsvorgangs

6.8.4. Behandlung der Patienten mit proximalem Verschluss + sekundärer Verschlechterung + NIHSS > 4

	NIHSS > 4 Punkte (n = 54)
Sekundärprävention	14 (26%)
IVT	5 (9%)
mechan. Thrombektomie	19 (35%)
IVT+mech. Thrombektomie	16 (30%)

Tabelle 11: Behandlung nach sek. Verschl. + NIHSS > 4

Die Tabelle 11 bildet das therapeutische Vorgehen bei Patienten, die einen proximalen Verschluss aufwiesen und einen NIHSS-Wert über 4 Punkten aufwiesen, ab. Bei 26%, also 14 Patienten, wurde ausschließlich der Beginn einer Sekundärprophylaxe eingeleitet. Eine systemische Lysetherapie erhielten hier 5 Patienten (9%). Etwas häufiger wurde eine mechanische Rekanalisation bei 35% der Patienten durchgeführt, was 19 Patienten entspricht. Eine Kombination aus systemischer Lyse und mechanischer Thrombektomie wurde bei 16 Patienten durchgeführt. Dies entspricht 30%. Von den 41 Patienten, die eine interventionelle Therapie

erhielten, wurde diese bei 27 Patienten also 66% initial durchgeführt. Bei den verbleibenden 14 Patienten wurde erst nach stattgehabter Verschlechterung eine Therapie in Form einer mechanischen Thrombektomie, systemischer Lyse oder einer Kombination beider eingeleitet.

6.8.5. Behandlung der Patienten mit proximalem Verschluss + sekundärer Verschlechterung + NIHSS ≤ 4 Punkte

	NIHSS ≤ 4 Punkte (n = 13)
Sekundärprävention	3 (23%)
IVT	1 (8%)
mechan. Thrombektomie	4 (31%)
IVT+mech. Thrombektomie	5 (39%)

Tabelle 12: Behandlung nach sek. Verschl. + NIHSS ≤ 4

Die Tabelle 12 zeigt, wie die vorherige Tabelle, das Verteilungsmuster der therapeutischen Intervention bei Patienten mit nachgewiesenem proximalen Verschluss. Jedoch bezieht sich dies auf die Patienten mit einer initial schwach ausgeprägten Klinik (NIHSS ≤ 4 Punkte). Von diesen 13 Patienten erhielten 3 ausschließlich eine Sekundärprävention, was prozentual 23% entspricht. Eine systemische Lyse Therapie wurde bei einem Patienten, 8%, durchgeführt. Etwas häufiger wurde eine mechanische Rekanalisation eingeleitet. Prozentual war dies bei 31% der Patienten mit schwacher Klinik der Fall, was 4 Patienten entspricht. Eine Kombination aus systemischer Lyse und mechanischer Thrombektomie erhielten 5 Patienten, dies entspricht etwa 39%.

6.8.6. Behandlung der Patienten ohne sekundäre Verschlechterung mit einem initialen NIHSS-Wert ≤ 4 Punkten

	NIHSS-Wert ≤ 4 Punkten (n = 47)
Sekundärprävention	13 (27,7%)
IVT	14 (29,8%)
mechan. Thrombektomie	13 (27,7%)
IVT+mech. Thrombektomie	7 (14,9%)

Tabelle 13: Behandlung ohne sek. Verschl. + NIHSS ≤ 4

In der Tabelle 13 wird das therapeutische Procedere der Patienten, die initial eine geringe Klinik aufwiesen (NIHSS ≤ 4 Punkte) und sich im Verlauf ihres Aufenthalts klinisch nicht verschlechtert haben, unterteilt aufgelistet. 13 Patienten, 27,7% erhielten keine spezifische Therapie im Sinne

einer systemischen Lyse oder einer mechanischen Thrombektomie. Diese Patienten erhielten lediglich eine Sekundärprophylaxe im Sinne von Thrombozytenaggregationshemmern oder es wurde begonnen, andere Risikofaktoren wie zum Beispiel die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder die Hyperlipidämie besser einzustellen. 29,8% erhielten eine systemische Lysetherapie. Nur ein Patient weniger war in der Gruppe (13 Patienten), in der eine mechanische Rekanalisation durchgeführt wurde. Den kleinsten Anteil in dieser Gruppe bilden die Patienten, die eine Kombination aus systemischer Lyse sowie mechanischer Rekanalisation erhielten. 7 Patienten (14,9%) erhielten eine solche Kombinationstherapie.

6.8.7. Behandlungsbeginn bei Patienten mit sekundärer Verschlechterung + NIHSS ≤ 4

	NIHSS ≤ 4 (in Minuten ab Symptombeginn)
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	350,5 \pm 191,63
Median mit Interquartilsabstand (min)	295 (243,75 - 397,5)
Minimum/Maximum (min)	140/820

Tabelle 14: Beginn bei sek. Verschl. + NIHSS ≤ 4

Tabelle 14 zeigt den zeitlichen Beginn einer Therapie bei den Patienten, die initial einen niedrigen NIHSS- Wert (≤ 4 Punkte) aufwiesen und sich dann sekundär verschlechtert haben. Der Behandlungsbeginn wurde dabei in Minuten nach Beginn der initialen Symptomatik angegeben. Der schnellste Behandlungsbeginn war in dieser Gruppe nach 140 Minuten, der späteste nach 820 Minuten. Die mittlere Dauer bis zum Behandlungsbeginn beträgt 350,5 Minuten mit einer Standardabweichung von $\pm 191,63$ Minuten. Die mediane Dauer sind 295 Minuten mit einem Interquartilsabstand von 243,75 - 397,5 Minuten.

Von den 13 Patienten die sich sekundär verschlechtert haben, erhielten, wie in einem vorherigen Abschnitt beschrieben, 3 Patienten alleinig eine Sekundärprävention, bei einem Patienten wurde bereits initial vor Verschlechterung eine intravenöse Lysetherapie durchgeführt. Im Rahmen der Verschlechterung wurde bei diesem dann noch eine mechanische Thrombektomie angeschlossen. Bei den verbleibenden 10 Patienten wurde erst nach Verschlechterung eine spezifische Therapie eingeleitet.

6.8.8. Dauer bis Therapiebeginn bei Patienten ohne sekundäre Verschlechterung + NIHSS ≤ 4 Punkte

	IVT	mechan. Throm- bektomie	IVT + mechan. Throm- bektomie	insgesamt
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	113,2 \pm 50,8	178 \pm 82,5	81,4 \pm 24,3	131,5 \pm 72,6
Median mit Interquartilsabstand (min)	125 (75 - 150)	160 (120 - 240)	80 (67,5 - 95)	120 (80 - 160)
Minimum/Maximum (min)	10/180	60/360	45/120	10/360

Tabelle 15: Beginn ohne sek. Versch. + NIHSS ≤ 4

In Tabelle 15 ist die Dauer bis zum Beginn der Therapie bei Patienten ohne sekundäre Verschlechterung und einem initialen NIHSS ≤ 4 Punkte abgebildet. Hierbei wurde neben der allgemeinen Dauer auch eine Unterteilung nach jeweiligem Therapieverfahren vorgenommen. In dieser Gruppe betrug die durchschnittliche Dauer bis zum Beginn einer Therapie 131,5 \pm 72,6 Minuten. Die kürzeste Dauer bis zum Beginn einer Therapie betrug 10 Minuten nach Einsetzen von Symptomen und die längste Dauer waren 360 Minuten. Die mediane Dauer, bis eine systemische Lyse, mechanische Thrombektomie oder eine Kombination beider initiiert wurde, betrug 120 Minuten mit einem Interquartilsabstand von 80 - 160 Minuten.

6.9. Klinischer Zustand der Patienten bei Entlassung anhand NIHSS und mRS

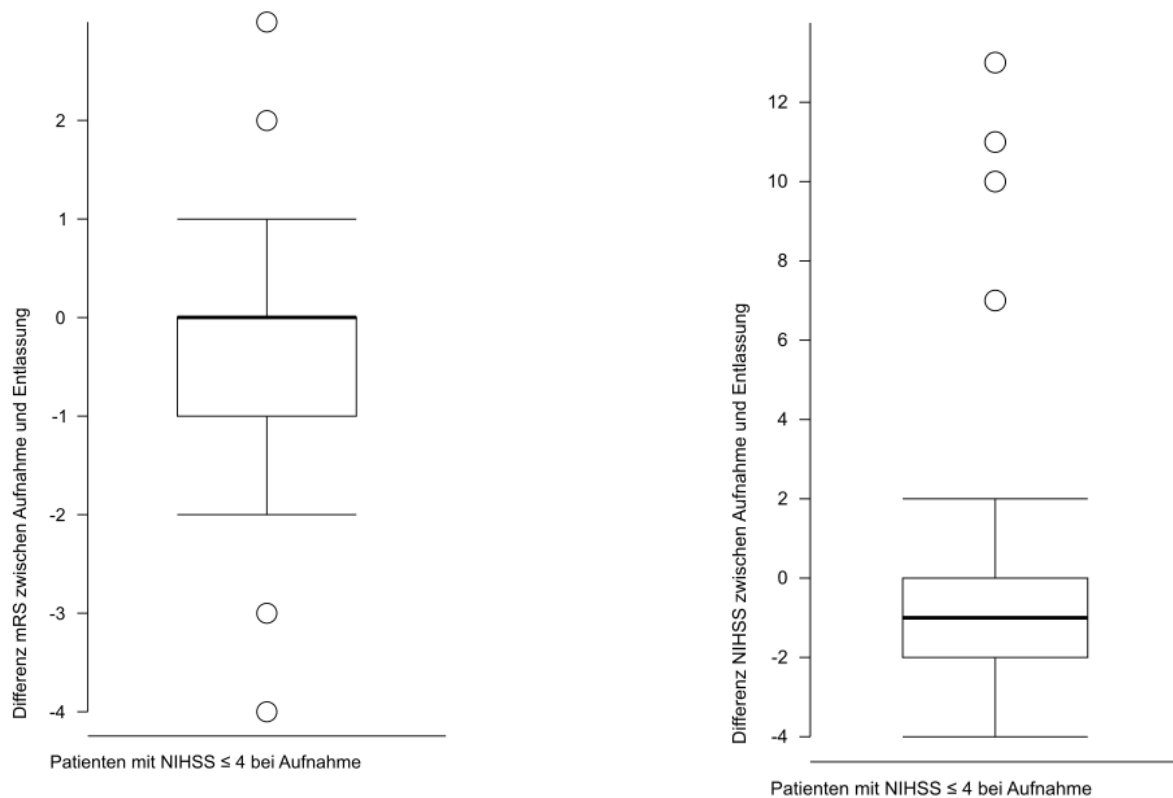


Abbildung 12: Klinischer Zustand der Patienten bei Entlassung

Abbildung 12 umfasst zwei Boxplots, welche die klinische Veränderung der Patienten mit einem proximalen Mediaastverschluss sowie einem initialen Schweregrad von ≤ 4 Punkten aufwiesen. Die klinische Veränderung ergibt sich aus dem Differenzwert des jeweiligen NIHSS oder mRS bei Entlassung und des Wertes bei Aufnahme. Die Y-Achse zeigt dabei den Δ NIHSS oder mRS Wert. Es zeigt sich, dass Patienten mit einem NIHSS ≤ 4 Punkten das Krankenhaus im Median mit einem unveränderten Wert auf der mRS verließen. Bei entsprechender Betrachtung des NIHSS-Wertes betrug der Mediane Δ - Wert -1. Dies bedeutet, dass die Patienten das Krankenhaus in einem gebesserten Zustand verlassen haben.

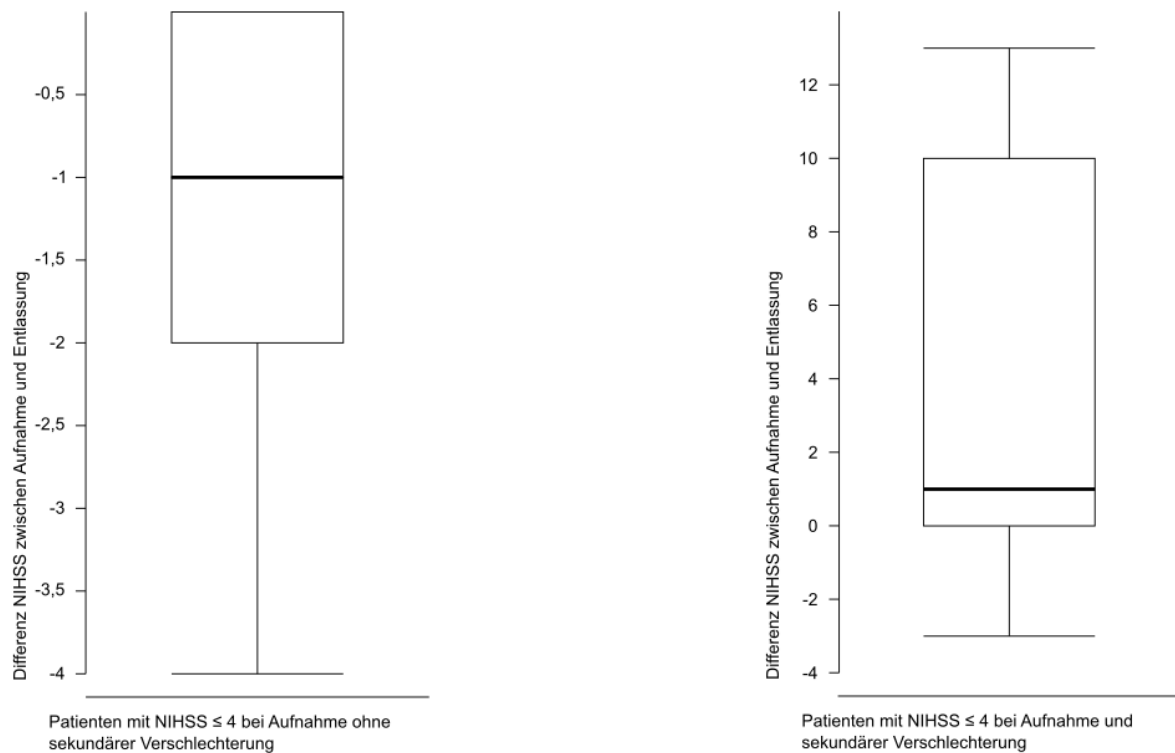


Abbildung 13: Klinischer Zustand der Patienten bei Entlassung

Abbildung 13 bildet die klinische Veränderung der Patienten bis zum Zeitpunkt der Entlassung ab. Dabei erfolgt die Unterteilung in die Gruppe der Patienten mit sekundärer Verschlechterung, sowie in eine Gruppe ohne sekundäre Verschlechterung. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen dabei einen $\text{NIHSS} \leq 4$ Punkte auf. Die klinische Veränderung ergibt sich aus Differenzwert des NIHSS bei Entlassung und des Wertes bei Aufnahme. Die Y-Achse zeigt dabei den Δ NIHSS Wert. Die mediane Differenz des NIHSS-Wertes in der Gruppe ohne sekundäre Verschlechterung beträgt -1. Das heißt, im Median kam es zu einer Verbesserung der Klinik um einen Punkt auf der NIHSS. In der Gruppe mit sekundärer Verschlechterung, beträgt der mediane Δ NIHSS 2. Jenen Patienten bei denen es zu einer sekundären Verschlechterung kam, verließen das Krankenhaus in einem schlechteren klinischen Zustand als sie ihn bei Aufnahme aufwiesen.

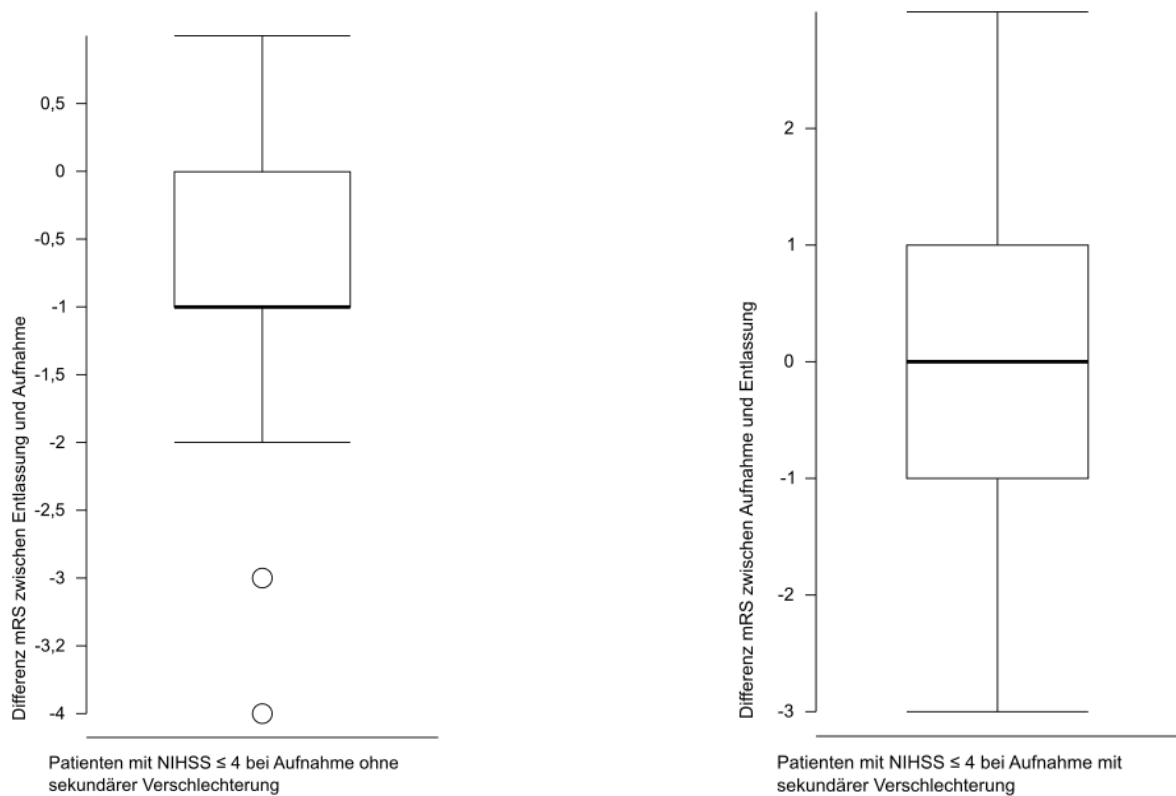


Abbildung 14: Klinischer Zustand der Patienten bei Entlassung

Abbildung 14 bildet den ΔmRS der gleichen Patientengruppen wie in Abbildung 13 ab. Es zeigt sich, dass Patienten ohne sekundäre Verschlechterung einen medianen ΔmRS von -1 Punkt aufwiesen. Sie verließen also das Krankenhaus in einem messbar gebesserten Zustand. In der Patientengruppe, die die Patienten mit einer sekundären Verschlechterung beinhaltet, zeigt sich ein medianer ΔmRS von 0 Punkten. Die Patienten wurden also aus dem Krankenhaus in im Vergleich zur Aufnahme nicht gebesserten Zustand entlassen.

6.10. Dauer des Aufenthalts

	Mittelwert (Standardabweichung)	Median (1. - 3. Quartil)
Insgesamt	9,4 ± 7,8	7 (5 - 11)
NIHSS ≤ 4 + prox. Verschluss	7,6 ± 4,5	7 (5 - 9)
NIHSS ≤ 4 + prox. Verschluss ohne sekundäre Verschlechterung	7,4 ± 4,6	6 (5 - 8,75)
NIHSS ≤ 4 + prox. Verschluss + sek. Verschlechterung	8,75 ± 3,8	8 (6,75 - 9,25)
NIHSS > 4 + prox. Verschluss	11 ± 9,2	8 (5 - 14)
NIHSS > 4 + prox. Verschluss + sek. Verschlechterung	11,7 ± 11,2	7,5 (4 - 14,75)

Tabelle 16: Aufenthaltsdauer

Die Tabelle 16 gibt die Verweildauer der Patienten im Krankenhaus insgesamt und differenziert nach Schweregrad (NIHSS ≤/ > 4 Punkte) sowie sekundärer Verschlechterung wieder.

Im Mittel betrug die Verweildauer aller Patienten 9,4 ± 7,8 Tage, der Median lag bei 7 (5 - 11) Tagen. Weiter unterteilt nach Schweregrad und sekundärer Verschlechterung wiesen die Patienten mit einem NIHSS ≤ 4 Punkten und keiner sekundären Verschlechterung die kürzeste Verweildauer mit im Mittel 7,9 ± 4,2 Tagen auf. Im Median waren diese Patienten 7 (5 - 9) Tage stationär. Das Kollektiv, das initial ebenfalls eine geringe Symptomatik (NIHSS ≤ 4) aufwies, sich jedoch sekundär verschlechterte, war im Durchschnitt 8,6 ± 3,8 Tage stationär. Hierbei betrug der Median 8 (6 - 9) Tage. Bei Patienten, die bereits anfangs eine stärker ausgeprägte Klinik aufwiesen (NIHSS > 4) betrug der durchschnittliche Aufenthalt im Krankenhaus 11 ± 9,1 Tage, bei einem Median von 8 (5 - 14) Tagen. Patienten mit NIHSS > 4 und sekundärer Verschlechterung, hatten die längste mittlere Aufenthaltsdauer mit 11,7 ± 11 Tagen und einem Median von 7,5 (4 - 14,75) Tagen.

6.11. Letalität

	Anzahl
Insgesamt (n = 936)	56
nach Lokalisation	
M1 (n = 243)	19
M2 (n = 116)	7
T-Gabel (n = 61)	14
andere (n = 504)	16
M3 (n = 11)	0

Tabelle 17: Letalität

Die Tabelle 17 zeigt die Letalität des Gesamtkollektivs sowie unterteilt nach Lokalisation. Insgesamt verstarben 56 Patienten während ihres Krankenhausaufenthalts, was 9% der Schlaganfallpatienten betrifft. Von den Patienten, die einen M1- Verschluss aufwiesen, verstarben 19 Patienten, was numerisch den größten Wert darstellt. In Relation zu den 224 Patienten macht dies 8,5% aus. Von den 116 Patienten mit M2-Verschluss verstarben 6% oder 7 Patienten. Die größte Letalität wiesen die Patienten mit einem Verschluss im Bereich der T-Gabel mit 22% auf. Von den 61 Patienten mit einem solchen Verschluss starben 14 Patienten. Bei den Patienten, die in der Bildgebung der Gefäße keinen Verschluss aufwiesen, verstarben 3,2% (16 Patienten). In den Gruppen der Patienten mit Verschluss im M3-Segment sowie im Übergang von M1/M2- Segment verstarb niemand.

6.12. Exemplarische Fälle

6.12.1. Fall 1

Der 74-jährige Patient wurde nach unklarem Sturzereignis mit einer leichten Mundastschwäche und leichter Desorientiertheit vorstellig (NIHSS: 2). An kardiovaskulären Risikofaktoren wies der Patient eine arterielle Hypertonie und einen Diabetes mellitus Typ 2 auf. Der Patient wurde zur weiteren Überwachung und Diagnostik auf die Stroke Unit aufgenommen. Wegen der geringgradigen Symptomatik und dem Nachweis einer deutlichen Kollateralisierung der A. cerebri media rechts wurde von einer initialen systemischen Thrombolyse abgesehen. 3 Stunden nach Beginn der Symptomatik, wies der Patient in der klinisch-neurologischen Untersuchung eine Verschlechterung der Klinik auf. Es war zu einer Hemiparese links, einer deutlichen Mundastschwäche links und einer leichten Dysarthrie gekommen (NIHSS: 17).

Daraufhin wurde eine DSA durchgeführt um den M1- Verschluss sowie den A1- Verschluss zu

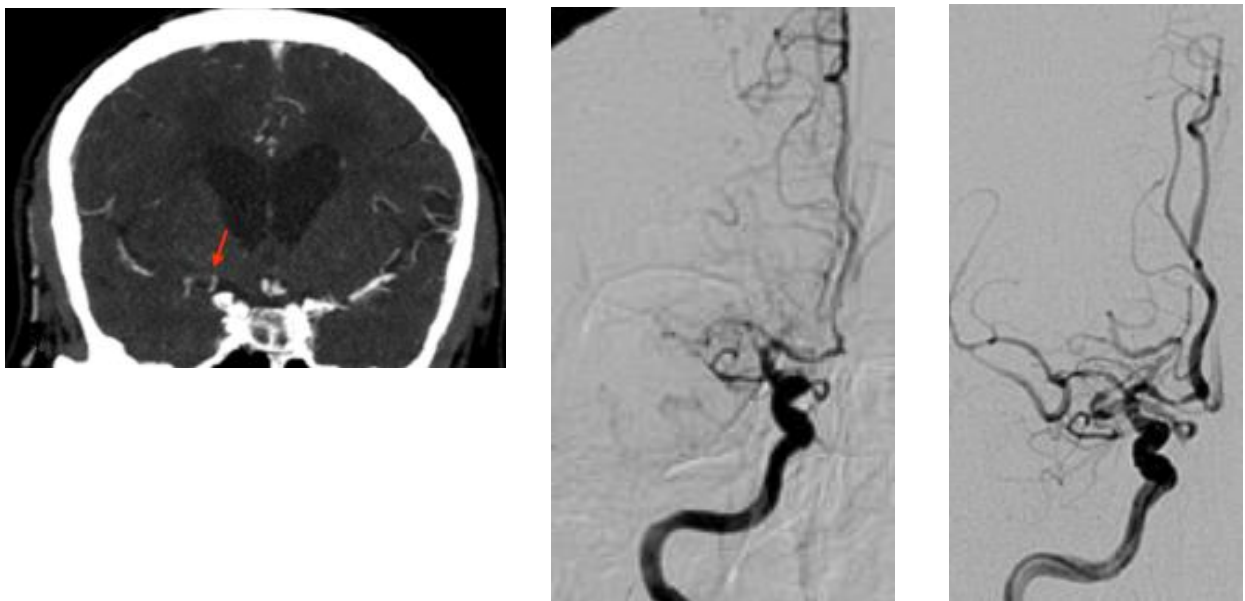


Abbildung 15: von links nach rechts: Lokalisation, vor Rekanalisation, nach Rekanalisation

rekanalisieren. Mittels mechanischer Rekanalisation konnte eine partielle Rekanalisierung der rechten MCA erreicht werden, die Stenose der ACA konnte mittels intraarterieller Lysetherapie mit 10mg rt-PA erreicht werden. Dabei wurde mit der Rekanalisation nach 290 Minuten nach Symptombeginn begonnen und nach 335 Minuten gelang die Rekanalisation. Im weiteren Verlauf folgte eine intensivmedizinische Betreuung mit Analgosedierung und maschineller Beatmung des Patienten. Zudem entwickelte der Patient eine Pneumonie. Nach 7 Tagen stationärem Aufenthalt wurde der Patient in eine Rehabilitationseinrichtung verlegt. Zu diesem Zeitpunkt war der Patient

wach, wies eine Blickdeviation nach links, sowie eine Hemiplegie rechts (NIHSS 15; mRS 4) auf.

6.12.2. Fall 2

Die 65-jährige Patientin wurde nach einem unklaren Sturz beim Schneeschippen sowie einer beschriebenen Sprachstörung durch den Rettungsdienst eingeliefert. Bei Ankunft zeigte sich in der neurologischen Untersuchung lediglich durch eine diskrete Pronation im Armhalteversuch rechts auffällig (NIHSS 3 Punkte). An kardiovaskulären Risikofaktoren wies die Patientin eine arterielle Hypertonie, eine Hyperlipidämie sowie einen Nikotinabusus auf. In der CT-Angiographie und CT-Perfusion wurde ein Mediaastverschluss im Bereich des proximalen M2-Segments links nachgewiesen, der mit einem entsprechend großen Perfusionsdefizit einherging. Aufgrund dieser Bildgebung und bei Vorstellung im Zeitfenster von 2 Stunden nach Symptombeginn, entschloss man sich trotz initial fluktuierender Symptomatik, die sich bis zum Eintreffen in der hiesigen Klinik bereits gebessert hatte, für eine Lysetherapie sowie eine mechanische Rekanalisation der verschlossenen A. cerebri media im M2- Bereich. Nach der Verabreichung vom 45mg rtPA und der erfolgreichen mechanischen Rekanalisation mittels Katheterangiographie zeigte sich die Patientin beschwerdefrei und ohne neurologisches Defizit. Auch in der Bildgebung zeigte sich keine Infarktdemarkierung. Nach weiterer Abklärung und Ursachenforschung ging man bei der Patientin von einem Mediainfarkt arterio-arteriell embolischer Genese auf dem Boden einer zerebralen Makroangiopathie mit Bildung von Plaques und einem kardiovaskulären Risikofaktorenprofil (Nicotinabusus, aHT, Hyperlipidämie) aus. Während des stationären Aufenthalts kam es zu keinen erneuten neurologischen Defiziten, und bei Entlassung zeigte sich die bei Aufnahme führende Symptomatik komplett rückläufig (NIHSS 0; mRS 0).

7. Diskussion

7.1. Zusammensetzung des Patientenkollektivs

In dem untersuchten Zeitraum von Januar 2012 bis September 2014 wurden in das Uniklinikum Homburg 1868 Patienten wegen eines Schlaganfalls oder einer TIA aufgenommen. Von diesen 1868 Patienten hatten 1046 Patienten einen Schlaganfall im Bereich des Mediarstromgebietes erlitten. Prozentual befand sich also bei 56% aller Schlaganfallpatienten die Lokalisation im Versorgungsgebiet der A. cerebri media. Vergleicht man die Verteilung mit Daten von anderen Studien, so weicht diese nur unwesentlich ab. Eine Metaanalyse von Gerloff et al. zeigte eine prozentuale Häufigkeit von 54,9% bei Mediainfarkten auf.[11]

Von diesen 1046 Patienten, die einen Mediainfarkt erlitten, erfüllten 936 Patienten das Kriterium einer gefäßdarstellenden Bildgebung (CTA, MRA oder DSA). Dies entspricht 89,5% der Patienten mit Mediainfarkt.

Der Focus dieser Arbeit liegt auf Mediainfarkten, die in der entsprechenden Bildgebung einen Verschluss im Bereich der T-Gabel, der M1-, M2-Segment aufwiesen. Unter den Patienten die eine entsprechende Diagnostik zugeführt wurde, fand sich bei 432 Patienten, also weniger als der Hälfte ein solcher proximaler Verschluss. Prozentual wiesen also 46% der Patienten mit Bildgebung einen proximalen Verschluss auf, bei 54% war entweder kein Verschluss nachweisbar oder dieser lag weiter distal. Da sich diese Arbeit ausschließlich auf Mediainfarkte bezieht, wird sich im Folgenden, wenn von allen Schlaganfallpatienten die Rede ist, auf die Patienten bezogen, die einen Mediainfarkt erlitten haben.

Bei der weiteren Unterteilung der Gruppe mit proximal gelegenen Verschluss befinden sich mit 56% über die Hälfte und somit der größte Anteil der Verschlüsse im Bereich des M1-Segments, also ganz proximal. Den nächst größeren Anteil findet man im Bereich des M2-Segments mit 27%. Verschlüsse im Bereich der T-Gabel wiesen 14% auf. Einen prozentual noch geringeren Anteil bilden die am weitesten distal gelegenen Verschlüsse im Bereich des M3-Segments mit 3%. Es lässt sich also beobachten, dass die meisten Verschlüsse sehr proximal gelegen sind und die Anzahl der Verschlüsse nach distal deutlich abnimmt. Dies kann man dadurch erklären, dass Patienten mit einem peripheren Verschluss möglicherweise aufgrund einer guten Kollateralisation keine oder eine nur sehr gering ausgeprägte Klinik aufweisen und so einer gefäßdarstellenden Bildgebung entgangen sind.

Vergleicht man die vorliegende Datenlage bezüglich der Verteilung der Verschlusslokalisation mit anderen internationalen Studien, so ist auch bei diesen am häufigsten die Lokalisation im Bereich des M1- Segments. Prozentual kommen diese hier jedoch mit 66% etwas häufiger vor. [9,53] In diesen beiden randomisierten Studien wurde jedoch auch eine etwas abweichende Unterteilung vorgenommen. Bei MR RESCUE wurden lediglich Patienten mit einem Verschluss im Bereich der ICA, im M1- Segment und M2- Segment eingeschlossen. Bei MR CLEAN wurden zum einen Verschlüsse in der ICA in Kombination mit M1- Segment, Verschlüsse im M1- und Verschlüsse im M2- Segment mit einbezogen.

Die vorliegende Arbeit berücksichtigt des Weiteren noch das M3- Segment, daher ist die Verteilung nicht komplett vergleichbar. Es ist dennoch ersichtlich, dass die Verteilungsmuster sich weitestgehend entsprechen. Am häufigsten ist ein M1- Verschluss vorzufinden, gefolgt von einem Verschluss, der im Bereich des M2- Segments lokalisiert ist und am seltensten liegt der Verschluss in der ICA beziehungsweise der T-Gabel.

Bei den bisher noch nicht angesprochenen verbleibenden 54% der Patienten, die zwar eine Bildgebung mit Darstellung ihrer Gefäße erhalten haben, aber keinen proximalen Verschluss aufwiesen, lag entweder kein Verschluss vor oder dieser war noch weiter distal lokalisiert. Wenn kein Verschluss vorzufinden war, kann es möglicherweise bereits zur Auflösung des Thrombus gekommen sein, weshalb dieser zum Zeitpunkt der Bildgebung nicht mehr nachweisbar ist.

Unter allen Patienten, die einen Infarkt im Stromgebiet der A. cerebri media erlitten, war der Frauenanteil mit 46,2% geringer als der Männeranteil. Diese Geschlechterverteilung spiegelt sich auch in deutschen und internationalen Studien wieder, die zeigen, dass Männer eine höhere Schlaganfallinzidenz aufweisen. Da Frauen jedoch eine höhere Lebenserwartung haben, erleiden diese im absoluten Wert mehr Schlaganfälle. [54,75] Betrachtet man das mittlere Alter aller Patienten so beträgt dies 71 Jahre. Bei Betrachtung beider Geschlechter weisen die Frauen mit $74 \pm 13,3$ ein höheres Alter als die Männer mit $69 \pm 13,2$ Jahren auf. Auch in klinisch epidemiologischen Studien weisen Frauen ein deutlich höheres Alter zum Zeitpunkt des ersten Schlaganfalls auf als Männer. [54]

7.2. Schweregrad bei Aufnahme

Um das Outcome zu messen beziehungsweise die klinischen Veränderungen zu quantifizieren, wurde der NIHSS und der mRS-Wert zu Beginn und bei Entlassung erhoben. Bei all jenen

Patienten, bei denen es im Verlauf zu einer sekundären Verschlechterung kam, wurden diese Werte zum Zeitpunkt der Verschlechterung erneut erfasst. Der mediane NIHSS-Wert aller Schlaganfallpatienten betrug 7 Punkte (3-14). Bei gezielterer Betrachtung der Patienten mit proximalem Verschluss befindet sich der mediane NIHSS mit 11 Punkten (5-18) höher. Unternimmt man nun noch die Unterteilung nach genauer Verschlusslokalisation, so weist das Patientenkollektiv mit einem Verschluss im T-Gabelbereich mit einem medianen NIHSS-Wert von 16 Punkten (11,75-25) den höchsten Wert auf. An nächster Stelle folgt der am weitesten proximal gelegene Verschluss der A. cerebri media im M1-Segment. Diese Gruppe hat einen medianen NIHSS von 12 Punkten (5-18,5). Die Patienten, die einen noch weiter distal gelegenen Verschluss aufwiesen, lagen mit ihrem Median bei 7,5 Punkten (4-15) im NIHSS. Die geringste Klinik hatte die Gruppe mit dem am weitesten distal gelegen Verschluss im M3-Segment. Hier befand sich der NIHSS im Median bei 6 Punkten (0,75-9,5).

Auch in internationalen Studien, die sich mit dem Zusammenhang des klinischen Outcomes und der jeweilig vorgefundenen Verschlusslokalisation beschäftigen, zeigte sich, dass je weiter proximal ein Verschluss angesiedelt ist, die initiale Schwere der Klinik deutlich stärker ausgeprägt ist. [58] Dies ist auch damit zu erklären, dass weiter proximal gelegene Verschlüsse im Vergleich zu Verschlüssen der T-Gabel oft durch eine Embolisierung eines bereits subtotal stenosierten Gefäßes zustande kommen. Da es sich bei der durch Arteriosklerose hervorgerufenen Einengung des Gefäßlumens um einen sich langsam entwickelnden Vorgang handelt, kommt es während dieses Prozesses bereits zu einer Ausbildung von Kollateralen beziehungsweise einer Kollateralversorgung des jeweiligen Stromgebietes über den Circulus arteriosus Willisii, sofern dieser durchgängig ist. [41] Hierdurch ist die sich ausbildende Klinik zumeist deutlich geringer ausgeprägt, denn durch die Kollateralen ist eine noch besser ausreichende Versorgung des entsprechenden Gebietes gewährleistet.

7.3. Medizinische Vorgeschichte

Bei Betrachtung der kardiovaskulären Risikofaktoren fällt auf, dass unter allen Patienten die einen Mediainfarkt aufwiesen, am häufigsten der Risikofaktor einer arteriellen Hypertonie aufzufinden war. Über 75% dieser Patienten hatten eine bekannte Hypertonie beziehungsweise wurde diese während ihres Aufenthalts nachgewiesen. Auch in der Bevölkerung stellt die arterielle Hypertonie neben Vorhofflimmern einen der wichtigsten Risikofaktoren für den Schlaganfall dar. [8] Vorhofflimmern war auch in dieser Arbeit mit 28% das zweithäufigste kardiovaskuläre Risiko. Die

weiteren Risikofaktoren wie ein Diabetes mellitus fand sich bei 27%, eine Hyperlipidämie bei 23,3% in der jeweiligen medizinischen Vorgeschichte. 19% der Patienten mit Mediainfarkt waren anamnestisch Raucher. Beteiligung der Arterien an anderen Lokalisationen im Sinne einer KHK oder pAVK war bei 20% beziehungsweise lediglich 6% aufzufinden.

Vergleicht man die Verteilung der Risikofaktoren innerhalb der nach Schweregrad in NIHSS ≤ 4 Punkte und proximal nachgewiesenen Verschluss sowie in NIHSS > 5 Punkte und proximal nachgewiesenen Verschluss, so findet man nur eine unwesentlich um wenige Prozentpunkte abweichende Verteilung.

Diese Risikofaktoren stellen einen wichtigen Angriffspunkt der Primärprävention dar, welche weltweit eine entscheidende Rolle für die Erhaltung der Gesundheit spielt. Zum einen kommt es durch die immer älter werdende Bevölkerung (und den Lebensstilwandel) zu einer Zunahme der Schlaganfälle. Zum anderen kann es durch Schlaganfälle zu einer starken Morbidität sowie erhöhten Mortalität kommen. Auch die ökonomischen Folgen, die durch Behandlungskosten, Rehabilitationsmaßnahmen sowie durch Pflegebedürftigkeit entstehen, sind dramatisch. Da diese Risikofaktoren durch Umstellung des Lebensstils sowie medikamentöse Therapie positiv beeinflusst werden können, ergibt sich der Ansatz für Präventionsmaßnahmen. Neben den bereits beschriebenen modifizierbaren Risikofaktoren wie aHT und Dyslipidämie, gibt es jedoch auch Risikofaktoren für einen Schlaganfall, die nicht modifizierbar sind. Dies sind das Alter, das Geschlecht und die Genetik.

7.4. Therapeutische Intervention

Lange Zeit war die einzige zugelassene und bewährte Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls die iv. Thrombolyse in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden. In Studien konnte dabei gezeigt werden, dass Patienten von einer systemischen Thrombolyse umso mehr profitierten, je weiter distal sich der jeweilige Gefäßverschluss befindet. Eine plausible Erklärung der unterschiedlichen Effektivität ist die sich unterscheidende Größe des zum Verschluss führenden Gerinnsels. Weiter proximal lokalisierte Verschlüsse sind zumeist größer als distal gelegene. Diese größeren Gerinnsel sind aufgrund ihres geringen Oberflächen-Volumen-Verhältnisses gegenüber der Auflösung mittels rt-PA widerstandsfähiger. [73] Schon in viel früher tierexperimentell durchgeführten Studien zeigte sich die Wirksamkeit der Lyse entscheidend abhängig von Volumen, der Zusammensetzung sowie Dichte des Gerinnsels. [72] Dies konnte dann auch in klinischen

Studien belegt werden. [83] Aufgrund dieser Studienlage lag lange Zeit ein Schwerpunkt der Forschung auf der Testung endovaskulärer Verfahren. Man erhoffte sich, einen Benefit der mechanischen Thrombektomie bei solch proximalen Gefäßverschlüssen nachweisen zu können. Ziel war es, bei Patienten, die einen großen Verschluss in der distalen A. carotis interna (T-Gabel) oder der proximalen A. cerebri media aufwiesen, zeitnah eine Rekanalisation erreichen zu können und somit die Prognose dieser Patienten zu verbessern. Ersten Studien, in denen eine frühere Generation von Rekanalisationssysteme verwendet wurde (IMS III, MR RESCUE, SYNTHESIS) war es nicht möglich, einen Vorteil der endovaskuläre Therapie gegenüber der Standardtherapie nachzuweisen. [12,19,53]

In den neueren Studien wurden die Einschlusskriterien verändert. Die Patienten wiesen ein kürzeres Zeitfenster (unter 6 Stunden) auf und es wurden lediglich Patienten mit einem proximalen Verschluss eingeschlossen. Zudem wurden neuere Instrumente (Stent Retriever) verwendet, mit denen deutlich höhere Raten einer erfolgreichen Rekanalisation erreicht werden konnten. Somit gelang es 2015 in den neueren Studien, den Vorteil der mechanischen Rekanalisation nachzuweisen.

Von den Patienten, die im definierten Zeitfenster von Januar 2012 bis September 2014 mit einem Mediainfarkt innerhalb des Zeitfensters von unter 6 Stunden eingeliefert wurden (n = 680) erhielten 410 Patienten (60,3%) eine spezifische Therapie in Form einer IVT, mechanischen Rekanalisation oder einer Kombination beider Therapieformen. Dabei sind alle drei Varianten in etwa gleich häufig vertreten. Bei 22,4% wurde eine mechanische Thrombektomie durchgeführt, 20,4% erhielten eine systemische Thrombolyse und bei 17,5% erfolgte eine Kombination aus mechanischer Rekanalisation und iv. Thrombolyse. Bei den verbleibenden 270 Patienten (39,7%) wurde lediglich eine Sekundärprävention (Thrombozytenaggregationshemmer, Statin) eingeleitet.

Bei Betrachtung der therapeutischen Intervention nach Verschlusslokalisation fällt ebenfalls auf, dass insbesondere die am weitesten proximal gelegenen Verschlüsse entweder eine mechanische Thrombektomie bzw. die Kombination aus mechanischer Rekanalisation und intravenöser Lysetherapie erhielten.

7.5. Sekundäre Verschlechterung

Insgesamt haben sich 92 Patienten, die in dieser Arbeit innerhalb des definierten Zeitfensters von 6 Stunden nach Symptombeginn ins Krankenhaus aufgenommen wurden, sekundär verschlechtert.

Dies entspricht 13,5% der Patienten. Dabei ist zu beobachten, dass in Abhängigkeit von der jeweils vorherrschenden Lokalisation des Gefäßverschlusses es am häufigsten bei einem M1- Verschluss zu einer sekundären Verschlechterung kam. Von diesen 92 Patienten wiesen 67, also 72,8%, einen proximalen Gefäßverschluss auf. 40 der 92 Patienten hatten einen M1-Verschluss, das entspricht prozentual 43,5%. Ebenfalls einen proximalen Verschluss in Form eines M2- Verschlusses wiesen 12 Patienten (13%) auf. Ähnlich viele, 14 Patienten wiesen einen T-Gabelverschluss (15,2%) auf. Bei den verbleibenden 26 Patienten (28,3%) wurde entweder ein weiter distal befindlicher Verschluss aufgefunden oder aber es war kein Verschluss in der Bildgebung nachweisbar.

Dass es, je proximaler der Gefäßverschluss gelegen ist, häufiger zu einer sekundären Verschlechterung kommt, lässt sich dadurch erklären, dass in diesen Fällen die Wahrscheinlichkeit einer gut ausgebildeten Kollateralisierung geringer ist sowie diese Patienten vermutlich umso sensibler auf geringste Schwankungen im Sinne von Blutdruckveränderungen oder anderen Parameter, die eine Veränderung der Durchblutung hervorrufen können, reagieren. So kann es dann zu einer unzureichenden Blutversorgung weiterer Areale kommen, die dann resultierend zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes des Patienten führen können.

7.6. Zeitpunkt der Verschlechterung

Alle Patienten, die sich sekundär verschlechtert haben, verschlechterten sich im Median 5 Stunden nach Beginn der Symptomatik (IQR 2,875 - 12).

Dabei konnte jedoch der Verschlechterungszeitpunkt von 14 Patienten nicht mit einbezogen werden, da dieser auch aus genauestem Aktenstudium aufgrund unzureichender Dokumentation nicht zu eruieren war. Dieses Ergebnis verdeutlicht die Relevanz der Überwachung von Schlaganfallpatienten, die unmittelbar nach Aufnahme ins Krankenhaus eingeleitet und engmaschig sowie lückenlos über mindestens 72 Stunden fortgeführt werden soll. Dabei ist es auch wichtig, alle Schlaganfallpatienten unabhängig von der Ausprägung ihrer initialen Klinik im Auge zu behalten. Dadurch können jene Patienten, die anfangs eine nur sehr gering ausgeprägte Klinik aufwiesen, im Falle einer sekundären Verschlechterung möglichst rasch erkannt werden, und ein entsprechend geeignetes weiteres Vorgehen kann zeitnah eingeleitet werden.

7.7. Behandlung der Patienten mit sekundärer Verschlechterung

Unter allen Patienten mit einer sekundären Verschlechterung wiesen 67 der insgesamt 92 Patienten

einen proximalen Verschluss auf. Dies macht also nahezu Dreiviertel der Patienten mit einer sekundären Verschlechterung aus.

Nimmt man nun in der Gruppe der Patienten mit einer sekundären Verschlechterung mit proximalen Verschluss ($n = 67$) eine weitere Unterteilung nach klinischem Schweregrad in eine Gruppe mit $\text{NIHSS} > 4$, bzw. $\text{NIHSS} \leq 4$ Punkte vor, so wird die größere Gruppe von den Patienten mit einer bereits initial ausgeprägteren Klinik ($\text{NIHSS} > 4$ Punkte) gebildet. Fast 81% der Patienten, die sich sekundär verschlechterten hatten initial einen $\text{NIHSS} > 4$ Punkte. Am häufigsten wurde hier entweder eine alleinige mechanische Thrombektomie (37%) bzw. eine Kombinationstherapie aus systemischer Thrombolyse und mechanischer Thrombektomie (30%) durchgeführt. Eine alleinige systemische Lyse wurde lediglich bei etwa 10% durchgeführt. Insgesamt erhielten also 76% der Patienten eine spezifische Therapie. Dabei wurde diese in 66% bereits initial durchgeführt. Bei den verbleibenden 34% wurde erst nach stattgefundener Verschlechterung eine spezifische Therapie eingeleitet. Das Überwiegen einer therapeutischen Intervention mittels mechanischer Thrombektomie oder einer Kombination aus iv. Thrombolyse und mechanischer Thrombektomie lässt sich dadurch erklären, dass insbesondere weiter proximal lokalisierte Thromben zumeist größer sind, weshalb sie aufgrund ihres Oberflächen-Volumen-Verhältnisses mittels rt-PA nicht so gut aufzulösen sind. [73] Deshalb bietet sich insbesondere bei Patienten mit einem proximal lokalisierten Gefäßverschluss ein endovaskuläres Vorgehen im Sinne einer mechanischen Thrombektomie an. [83]

Vergleicht man nun diese Gruppe mit der anderen Gruppe, die initial einen $\text{NIHSS} \leq 4$ Punkte aufwiesen, so fällt auf, dass in dieser Gruppe deutlich zurückhaltender bereits initial eine spezifische therapeutische Intervention eingeleitet wurde. Lediglich zwei der 13 Patienten erhielten bereits initial eine mechanische Thrombektomie. Dies lässt sich dadurch erklären, dass man bei Patienten mit einer nur so gering ausgeprägten Klinik eher zurückhaltend mit einer systemischen Thrombolyse bzw. mechanischen Thrombektomie ist.

Aktuell sprechen sich die Leitlinien nicht klar für ein interventionelles Vorgehen aus. Zum einen geht man davon aus, dass bei einer nur schwach ausgeprägten Klinik wohl eine ausreichende Kollateralisation des betroffenen Gefäßes besteht, zum anderen bergen eine Lysetherapie sowie eine mechanische Thrombektomie auch Risiken.

7.8. Veränderung des klinischen Zustands der Patienten während des Aufenthalts (NIHSS ≤ 4 Punkte)

Betrachtet man zunächst einmal die Veränderung des klinischen Zustands aller Patienten mittels des Δ NIHSS bzw. Δ mRS, so zeigt sich bei Betrachtung des medianen Δ NIHSS ein Wert von -1. Das heißt also, dass die Patienten das Krankenhaus im Median mit einem Punkt auf der NIHSS gebessert, das Krankenhaus verlassen haben. Der mediane Δ mRS ist 0. Das heißt im Median haben die Patienten das Krankenhaus mit einem gleichen Grad der Beeinträchtigung wie bei Aufnahme verlassen. Das sich nur beim NIHSS eine Verbesserung aufzeigen lässt, lässt sich damit erklären, dass die NIHSS-Skala einen viel weiteren Rahmen mit ihren insgesamt 42 möglichen Punkten aufweist. Denn im Vergleich dazu umfasst die mRS lediglich 6 Punkte, von 0 mit keinen Symptomen, bis hin zu 6 Punkten, dem Tod.

Unter den Patienten die sich während ihres Aufenthalts sekundär verschlechterten, kam es im Median zu einer Zunahme von 1 Punkt im NIHSS mit einem IQR von 0-10 Punkte. Bei Betrachtung der mRS, sieht man, dass die Patienten das Krankenhaus in etwa gleichem Zustand verließen, wie sie zum Zeitpunkt der Aufnahme waren. Kam es zu keiner Verschlechterung während des Aufenthalts, zeigten sich die Patienten bei Entlassung im Median mit einem NIHSS-Punkt gebessert im Vergleich zur Aufnahme. Auch bei der mRS spiegelt sich die Besserung der Patienten mit einer Abnahme des mRS im Median um einen Punkt.

Hatte sich ein Patient während seines Aufenthalts also verschlechtert, so verließ er das Krankenhaus im Median mit einem NIHSS von 4. Kam es zu keiner Verschlechterung betrug der NIHSS bei Entlassung 1 Punkt. Kam es also zu einer sekundären Verschlechterung während des Aufenthalts, konnte im Median also keine Besserung im Vergleich zum Aufnahmestand erreicht werden, bzw. befanden sich die Patienten sogar in einem schlechteren Zustand als bei Aufnahme.

Auch wenn nur ein sehr geringer Anteil aller Schlaganfallpatienten mit einem proximalen Mediaastverschluss bzw. T-Gabelverschluss initial eine so gering ausgeprägte Klinik zeigt und sich dann letztlich auch noch sekundär verschlechtert, sollte diesem Patientenkollektiv dennoch ausreichend Bedeutung geschenkt werden. In letzter Zeit gab es einige große Studien, die sich mit dem therapeutischen Vorgehen bei eben diesen Patienten mit einem solchen Gefäßverschluss beschäftigt haben. Wie bereits in vorherigen Abschnitten erwähnt, profitiert diese Verschlusslokalisation nur in etwa 30-40% der Fälle von einer systemischen Thrombolyse mittels

rt-PA. Daher sollte mit diesen Studien der Nutzen der mechanischen Thrombektomie nachgewiesen werden. Bereits seit vielen Jahren gibt es Studien, die sich mit dieser Thematik beschäftigen.

In einigen großen randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem solchen proximalen Gefäßverschluss von einer Thrombektomie beziehungsweise einer Kombination aus mechanischer Thrombektomie und intravenöser Lysetherapie profitieren. Was in zuvor durchgeführten Studien nicht gelang, konnte durch verkürzte Zeitfenster, ausschließlichem Einschluss proximaler Gefäßverschlüsse sowie dem Einsatz geeigneter Stent-Retrievers bewiesen werden. Diese Studien konzentrieren sich jedoch im Wesentlichen auf jene Patienten, die moderate bis schwere neurologische Defizite aufwiesen. Auch wenn beispielsweise MR. CLEAN Patienten bis zu einem NIHSS von 2 Punkten einschloss, betrug der mediane NIHSS aller Studien zwischen 15 und 17 Punkten. Die NNT um eine Reduktion von einem Punkt auf der mRS zu erreichen betrug 2,6. Aber auch wenn anteilig von über 1000 Patienten nur 177 Patienten eine gering ausgeprägte Klinik aufwiesen, konnten über den gesamten NIHSS-Bereich ähnliche Resultate erreicht werden. [37]

Oftmals wird davon ausgegangen, dass eine nur sehr gering ausgeprägte Klinik tendenziell eher durch einen peripher gelegenen Verschluss verursacht und gerne als „harmloser“ eingestuft wird. Betrachtet man jedoch die Auswertung so fällt auf, dass von den 357 Patienten die bei stationärer Aufnahme eine sehr milde Klinik und damit resultierend niedrige NIHSS-Werte (≤ 4 Punkte) aufwiesen, bei 95 Patienten ein Verschluss im Bereich des M1-, M2- Segment oder im Bereich der T-Gabel gefunden wurde. Dies entspricht 26,6%. Auch wenn sich Schlaganfälle mit solch proximalen Gefäßverschlüssen oftmals durch einen hohen NIHSS präsentieren, so zeigt sich auch in einer gepoolten Analyse von Maas et al., dass sich bei einer entscheidenden Anzahl von Patienten mit einer sogenannten „large vessel occlusion“ nur relativ milde Symptome zeigen. Bei über 55% der Patienten, die einen NIHSS < 11 Punkte aufwiesen, zeigte sich in der Bildgebung ein großer Gefäßverschluss. [61] Daher ist es wichtig, dass auch diesen Patienten ausreichend Beachtung geschenkt wird und dennoch eine entsprechende Diagnostik durchgeführt wird. Daraus würde resultieren, dass möglicherweise Patienten, die potentiell von einer alternativen Therapie profitieren könnten, aufgrund unzureichender Diagnostik ein positives Outcome verwehrt bleibt.

Der in dieser Studie etwas höhere Anteil nachgewiesener proximaler Verschlüsse lässt sich durch den weiter gefassten NIHSS-Rahmen erklären. Betrachtet man eine andere, aktuellere Studie die

sich ebenfalls mit solchen sogenannten „Minor Strokes“ befasst, wurde hier der NIHSS- Rahmen ebenfalls etwas enger definiert. Als ein Schlaganfall mit milder Klinik galten hier Patienten, die einen NIHSS ≤ 5 Punkte aufwiesen. Die einbezogene NIHSS-Breite unterscheidet sich also nur um einen Punkt. Betrachtet man nun hier den prozentualen Anteil der Patienten, die sich klinisch mit milden neurologischen Defiziten zeigten und eine Darstellung der intrakraniellen Gefäße erhielten, so zeigte sich bei 30% eine sog. „large vessel occlusion“ im Bereich der ICA, des M1-Segments oder des M2-Segments. [66] Dieser prozentuale Anteil ist in etwa vergleichbar mit den in dieser Arbeit erfassten 26,6%.

Die geringen Symptome trotz „large vessel occlusion“ lassen sich durch eine gute Versorgung über Kollateralen erklären. Hierdurch wird zum einen die Infarktausbreitung begrenzt gehalten und resultierend kann es, sofern eine ausreichende Blutversorgung gewährleistet ist, zu einem besseren klinischen Outcome führen. Dies konnte bereits in Studien nachgewiesen werden. Unter anderem zeigte Mileff et al., dass eine gute Kollateralisierung zum einen zu einem initial niedrigeren NIHSS führt, es nur zu einer begrenzten Infarktausbreitung kommt sowie die Patienten letzten Endes ein besseres klinisches Outcome aufwiesen. [69]

Im Gegenzug konnte auch gezeigt werden, dass jene Patienten, die eine schlechte Versorgung über die Kollateralen aufwiesen, kein gutes klinisches Outcome erreichten. Zudem konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten mit einer schlechten Versorgung über Kollateralen im Vergleich zu vorhandener guter Kollateralisierung etwa viermal häufiger zu einer klinischen Verschlechterung noch während des Aufenthalts im Krankenhaus kam. [60]

Insgesamt kam es unter den 680 Patienten, die innerhalb des therapeutischen Zeitfensters eingeliefert wurden, bei 92 Patienten, also 13,5% zu einer sekundären Verschlechterung.

Smith et al. zeigte, dass 31,2% der Patienten in einer Studie mit 93 517 Patienten bei einem akuten Schlaganfall keine iv. Thrombolyse erhielten, da sie entweder eine sehr milde Klinik oder sich bereits bessernde Symptome aufwiesen. Aus dieser Gruppe konnten letztendlich jedoch 28,3% nicht nach Hause entlassen werden, obwohl sie bei Aufnahme nur eine gering ausgeprägte Klinik aufwiesen. Etwas über 1% dieser Patienten verstarben sogar. [85] Nimmt man diese Unterteilung auch bei unseren Patienten vor, so sieht man, dass hier initial 157 Patienten der 362 die eine milde Klinik aufwiesen, keine intravenöse Thrombolyse vorgenommen wurde. Dies macht 43% aus. Unter diesen 157 Patienten kam es in 11 Fällen zu einer sekundären Verschlechterung, etwa 7%

haben sich also sekundär verschlechtert. Keiner der Patienten verstarb.

7.9. Fazit

Diese Studie macht es aufgrund der sehr geringen Patientenzahl nicht möglich, konkrete Aussagen oder Empfehlungen über das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit einem proximalen Mediaastverschluss und einer initial schwach ausgeprägten Klinik zu machen. Um darüber eindeutige Aussagen treffen zu können wären weitere, größer angelegte Studien erforderlich.

Eine mögliche Konsequenz die aus den beschriebenen Fällen jedoch gezogen werden sollte ist, dass bei Patienten, die das Krankenhaus mit einer schwach ausgeprägten Klinik (NIHSS \leq 4Punkte) erreichen und bei denen zusätzlich in einer gefäßdarstellenden Bildgebung ein proximaler Gefäßverschluss nachgewiesen wurde, dennoch unbedingt ein intensiviertes Monitoring erforderlich ist, insofern sich initial gegen eine therapeutische Intervention entschieden wurde. Damit ist es möglich, Verschlechterungen zeitnah zu bemerken und gegebenenfalls entsprechend zu behandeln. Auch andere Studien, die sich mit einer ähnlichen Fragestellung beschäftigten, sind zu dem Fazit gekommen, dass für genauere Aussagen die Analyse größerer Register oder randomisierte Studien dieses Patientenkollektivs erfolgen sollten.

Außerdem zeigte sich in einer Studie, dass über 30% der Patienten mit einem Minor Stroke in der bildgebenden Darstellung der Gefäße einen großen Verschluss im Bereich des M1- oder M2-Segments oder der ICA aufwiesen. Aus diesem Ergebnis sollte die Konsequenz gezogen werden, dass jeder Patient mit einem akuten Schlaganfall eine Darstellung der intrakraniellen Gefäße erhalten sollte. Insbesondere Patienten mit einem nachgewiesenen proximalen Gefäßverschluss sollten unabhängig vom initialen Schweregrad der Klinik eine intensive Überwachung erhalten.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung Lokalisation	40
Tabelle 2: TOAST-Klassifikation	41
Tabelle 3: NIHS-Score	42
Tabelle 4: mRS	43
Tabelle 5: medizinische Vorgeschichte.....	44
Tabelle 6: Therapeutische Interventionen	46
Tabelle 7: Verteilung therapeutischer Interventionen.....	49
Tabelle 8: Verschlechterungen nach Lokalisation	50
Tabelle 9: Zeitpunkt Verschlechterung	51
Tabelle 10: Behandlung nach sekundärer Verschlechterung.....	51
Tabelle 11: Behandlung nach sek. Verschl. + NIHSS > 4	52
Tabelle 12: Behandlung nach sek. Verschl. + NIHSS ≤ 4.....	53
Tabelle 13: Behandlung ohne sek. Verschl. + NIHSS ≤ 4.....	53
Tabelle 14: Beginn bei sek. Verschl. + NIHSS ≤ 4	54
Tabelle 15: Beginn ohne sek. Verschl. + NIHSS ≤ 4	55
Tabelle 16: Aufenthaltsdauer.....	59
Tabelle 17: Letalität.....	60

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologie.....	7
Abbildung 2: Gefäße [71]	12
Abbildung 3: Grafische Darstellung des Filterungsvorgangs	38
Abbildung 4: Ursachen.....	42
Abbildung 5: Medikamente.....	46
Abbildung 6: Therapeutische Intervention, M1-Verschluss.....	47
Abbildung 7: Therapeutische Intervention, M2-Verschluss.....	47
Abbildung 8: Therapeutische Intervention, M3-Verschluss.....	48
Abbildung 9: Therapeutische Intervention, T-Gabel-Verschluss	48
Abbildung 10: Therapeutische Intervention, Anderer.....	49
Abbildung 11: Graphische Darstellung des Filterungsvorgangs.....	52
Abbildung 12: Klinischer Zustand der Patienten bei Entlassung.....	56
Abbildung 13: Klinischer Zustand der Patienten bei Entlassung.....	57
Abbildung 14: Klinischer Zustand der Patienten bei Entlassung.....	58
Abbildung 15: von links nach rechts: Lokalisation, vor Rekanalisation, nach Rekanalisation	61

10. Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
3D	3-Dimensional
ACI	Arteria carotis interna
ASS	Acetylsalicylsäure
ATLANTIS	Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
CCT	Kranielle Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
ECASS	Europäische kooperative Studie zum akuten Schlaganfall
ESCAPE	Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke
ESO	European Stroke Organization
EXTEND-IA	Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – intraarterial
GOS	Glasgow Outcome Scale
HE	Hounsfield-Einheit
ICB	Intrazerebrale Blutung
IMS	The Interventional Management of Stroke
INR	International Normalized Ratio
M1	M1-Segment der Arteria cerebri media
M2	M2-Segment der Arteria cerebri media
MCA	Arteria cerebri media
mech.	Mechanisch
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MR	Magnetresonanz
MR CLEAN	A Multi center Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands
MR RESCUE	A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke
mRS	modifizierte Rankin Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl

NIHSS	National Institut of Health Stroke Scale
NINDS	National Institut of Neurological Disorders and Stroke
O2	Sauerstoff
PROACT	The Prolyse in Acute Cerebral Thrombembolism Trial
PTT	Partielle Prothrombinzeit
Rek.	Rekanalisierung
REVASCAT	Endovascular Revascularization with Solitaire device vs. best medical Therapy in anterior circulation Stroke within 8h
rtPA	rekombinanter Gewebsplasminogen-Aktivator
SAP	Hersteller von Computersoftware
SWIFT-PRIME	Solitaire FR as primary treatment for acute ischemic stroke
t	Zeit
THERAPY	A prospective, randomized trial to assess the role of mechanical thrombectomy as adjunctive treatment to IV rtPA
THRACE	Trial and cost-effectiveness evaluation of intra-arterial thrombectomy in acute ischemic stroke
TICI	Thrombolysis in cerebral infarction
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
ZVK	Zentraler Venenkatheter

11. Literaturverzeichnis

1. (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333(24): 1581–1587
2. (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324(7329): 71–86
3. (2007) Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD000197
4. (2015) Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3). *Lancet Neurol* 14(5): 485–496
5. Adams H P, Bendixen B H, Kappelle L J et al (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24(1): 35–41
6. Adams H P, del Zoppo G, Alberts M J et al (2007) Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 38(5): 1655–1711
7. Alhazzaa M, Sharma M, Blacquiere D et al (2013) Thrombolysis despite recent stroke. *Stroke* 44(6): 1736–1738
8. Arboix A (2015) Cardiovascular risk factors for acute stroke. *World J Clin Cases* 3(5): 418–429
9. Berkhemer O A, Fransen P S S, Beumer D et al (2015) A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372(1): 11–20
10. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D (2004) Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 24(5): 1245–1254
11. Brandt T, Diener H-C, Gerloff C, Hrsg. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen, 6. Aufl. Kohlhammer, Stuttgart
12. Broderick J P, Palesch Y Y, Demchuk A M et al (2013) Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N Engl J Med* 368(10): 893–903
13. Brott T, Adams H P, Olinger C P et al (1989) Measurements of acute cerebral infarction. *Stroke* 20(7): 864–870
14. Busch M A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E (2013) Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Studie zur Gesundheit

- Erwachsener in Deutschland - Ergebnisse aus der ersten Erhebungswelle (DEGS1): 656–660
15. Campbell B C V, Mitchell P J, Kleinig T J et al (2015) Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372(11): 1009–1018
 16. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A et al (2007) Stroke-unit care for acute stroke patients. *Lancet* 369(9558): 299–305
 17. Capes S E, Hunt D, Malmberg K et al (2001) Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients. *Stroke* 32(10): 2426–2432
 18. Chernyshev O Y, Martin-Schild S, Albright K C et al (2010) Safety of tPA in stroke mimics and neuroimaging-negative cerebral ischemia. *Neurology* 74(17): 1340–1345
 19. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M et al (2013) Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 368(10): 904–913
 20. Collen D, Lijnen H R (2004) Tissue-type plasminogen activator. *J Thromb Haemost* 2(4): 541–546
 21. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012) S1-Leitlinie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, 030. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart
 22. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012) S1-Leitlinie: Intrakranieller Druck, 030. Aufl.
 23. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2016) S1-Leitlinie, 030. Aufl.
 24. Dewey H M, Sherry L J, Collier J M (2007) Stroke rehabilitation 2007. *Int J Stroke* 2(3): 191–200
 25. Dohle C, Quintern J, Saal S et al (2015) S2e-Leitlinie »Rehabilitation der Mobilität nach Schlaganfall (ReMoS)« Kurzfassung der Konsensusversion. *Neurologie & Rehabilitation: die Zeitschrift für neurologische Rehabilitation und Prävention; offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation* 21(4): 179–184
 26. Dromerick A W, Lang C E, Birkenmeier R L et al (2009) Very Early Constraint-Induced Movement during Stroke Rehabilitation (VECTORS). *Neurology* 73(3): 195–201
 27. Dubuc V, Singh D, Modi J et al (2014) TIA and minor stroke patients with intracranial occlusions in both proximal and distal vessels are most at risk for symptom progression. *Cerebrovasc Dis* 38(5): 389–390
 28. Eames P J, Blake M J, Dawson S L et al (2002) Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 72(4): 467–472

29. Easton J D, Saver J L, Albers G W et al (2009) Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke* 40(6): 2276–2293
30. Eckstein H, Kühnl A, Berkfeld J et al (2015) S3 Leitlinie, 004. Aufl.
31. Emberson J, Lees K R, Lyden P et al (2014) Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke. *Lancet* 384(9958): 1929–1935
32. Endres M, Diener H C, Behnke M et al (2015) S3-Leitlinie, 030. Aufl.
33. Erdur H, Scheitz J F, Ebinger M et al (2015) In-hospital stroke recurrence and stroke after transient ischemic attack. *Stroke* 46(4): 1031–1037
34. Furlan A, Higashida R, Wechsler L et al (1999) Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study. *JAMA* 282(21): 2003–2011
35. Giles M F, Albers G W, Amarenco P et al (2011) Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue- vs time-defined TIA. *Neurology* 77(13): 1222–1228
36. Go A S, Mozaffarian D, Roger V L et al (2014) Heart disease and stroke statistics--2014 update. *Circulation* 129(3): e28–e292
37. Goyal M, Menon B K, van Zwam W H et al (2016) Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke. *Lancet* 387(10029): 1723–1731
38. Grau A J, Weimar C, Buggle F et al (2001) Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 32(11): 2559–2566
39. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J et al (2012) Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol* 19(3): 390–394
40. Gupta R, Connolly E S, Mayer S et al (2004) Hemispherectomy for massive middle cerebral artery territory infarction. *Stroke* 35(2): 539–543
41. Hacke W (2010) *Neurologie*, 13. Aufl. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
42. Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al (2004) Association of outcome with early stroke treatment. *Lancet* 363(9411): 768–774
43. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359(13): 1317–1329
44. Hajat C, Hajat S, Sharma P (2000) Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome. *Stroke* 31(2): 410–414
45. Heuschmann P, Busse O, Wagner M et al (2010) Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 37(07): 333–340

46. Heuschmann P U, Carlo A, Di Bejot Y et al (2009) Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 40(5): 1557–1563
47. Jauch E C, Saver J L, Adams H P et al (2013) Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 44(3): 870–947
48. Johnston S C, Gress D R, Browner W S et al (2000) Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 284(22): 2901–2906
49. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J et al (2014) Hemispherectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med* 370(12): 1091–1100
50. Kaplan B, Brint S, Tanabe J et al (1991) Temporal thresholds for neocortical infarction in rats subjected to reversible focal cerebral ischemia. *Stroke* 22(8): 1032–1039
51. Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A et al (2014) Role of preexisting disability in patients treated with intravenous thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke* 45(3): 770–775
52. Khatri P, Yeatts S D, Mazighi M et al (2014) Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 13(6): 567–574
53. Kidwell C S, Jahan R, Gornbein J et al (2013) A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 368(10): 914–923
54. Kolominsky-Rabas P L, Sarti C, Heuschmann P U et al (1998) A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro). *Stroke* 29(12): 2501–2506
55. Kolominsky-Rabas P L, Heuschmann P U, Marschall D et al (2006) Lifetime cost of ischemic stroke in Germany. *Stroke* 37(5): 1179–1183
56. Krakauer J W, Carmichael S T, Corbett D et al (2012) Getting neurorehabilitation right. *Neurorehabil Neural Repair* 26(8): 923–931
57. Lees K R, Bluhmki E, Kummer R von et al (2010) Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke. *Lancet* 375(9727): 1695–1703
58. Linfante I, Llinas R H, Selim M et al (2002) Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 33(8): 2066–2071
59. Lüllmann H, Mohr K, Hein L (2010) *Pharmakologie und Toxikologie*, 17. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York, NY
60. Maas M B, Lev M H, Ay H et al (2009) Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke* 40(9): 3001–3005

61. Maas M B, Furie K L, Lev M H et al (2009) National Institutes of Health Stroke Scale score is poorly predictive of proximal occlusion in acute cerebral ischemia. *Stroke* 40(9): 2988–2993
62. Mattle H, Mumenthaler M (2013) *Neurologie*, 13. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, s.l.
63. Mattle H, Mumenthaler M, Hrsg. *Kurzlehrbuch Neurologie*, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
64. McQuaid K R, Laine L (2006) Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 119(8): 624–638
65. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T et al (2010) Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 41(7): 1450–1458
66. Messer M P, Schönenberger S, Möhlenbruch M A et al (2017) Minor Stroke Syndromes in Large-Vessel Occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol* 38(6): 1177–1179
67. Mishra N K, Ahmed N, Andersen G et al (2010) Thrombolysis in very elderly people. *BMJ* 341: c6046
68. Mishra N K, Ahmed N, Davalos A et al (2011) Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. *Neurology* 77(21): 1866–1872
69. Miteff F, Levi C R, Bateman G A et al (2009) The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. *Brain* 132(Pt 8): 2231–2238
70. Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T et al (2007) Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke* 38(9): 2531–2535
71. Netter F H (2015) *Atlas der Anatomie*, 6. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München
72. Overgaard K (1994) Thrombolytic therapy in experimental embolic stroke. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 6(3): 257–286
73. Porelli S, Leonardi M, Stafa A et al (2013) CT angiography in an acute stroke protocol. *Interv Neuroradiol* 19(1): 87–96
74. Quinn T J, Dawson J, Walters M R et al (2009) Exploring the reliability of the modified rankin scale. *Stroke* 40(3): 762–766
75. Reeves M J, Bushnell C D, Howard G et al (2008) Sex differences in stroke. *Lancet Neurol* 7(10): 915–926
76. Rijken D C, Wijngaards G, Zaal-de Jong M et al (1979) Purification and partial

- characterization of plasminogen activator from human uterine tissue. *Biochim Biophys Acta* 580(1): 140–153
77. Rønning O M, Guldvog B (1998) Stroke unit versus general medical wards, II. *Stroke* 29(3): 586–590
78. Runchey S, McGee S (2010) Does this patient have a hemorrhagic stroke? *JAMA* 303(22): 2280–2286
79. Sandercock P, Wardlaw J M, Lindley R I et al (2012) The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial IST-3). *Lancet* 379(9834): 2352–2363
80. Saver J L (2006) Time is brain--quantified. *Stroke* 37(1): 263–266
81. Schroth G, Mattle H P, Zubler C et al (2013) Interventionelles Management des Schlaganfalls. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 14(4): 163–172
82. Schwab S, Krieger D, Müllges W et al (1999) *Neurologische Intensivmedizin*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.l.
83. Silva D A de, Brekenfeld C, Ebinger M et al (2010) The benefits of intravenous thrombolysis relate to the site of baseline arterial occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Stroke* 41(2): 295–299
84. Smith E E, Abdullah A R, Petkovska I et al (2005) Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke* 36(11): 2497–2499
85. Smith E E, Fonarow G C, Reeves M J et al (2011) Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator. *Stroke* 42(11): 3110–3115
86. Statistisches Bundesamt (2014) *Todesursachenstatistik*, Bonn
87. Trepel M (2015) *Neuroanatomie*, 6. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München
88. van Gijn J, Algra A, Kappelle J et al (1991) A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 325(18): 1261–1266
89. Weimar C, Diener H-C (2003) Diagnose und Therapie der Schlaganfallbehandlung in Deutschland. *Dtsch Arztebl International* 100(40): A-2576-
90. You R, McNeil J J, O'Malley H M et al (1995) Risk factors for lacunar infarction

syndromes. *Neurology* 45(8): 1483–1487

12. Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich auf dem Weg der Vollendung meiner Dissertation begleitet haben. Einen besonderen Dank geht an meinen Betreuer Herr Dr. Ragoschke-Schumm sowie Pama Sahaju.